

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ

Мр сц. мед. Сњежана Зеба

УТИЦАЈ ЕНДОГЕНЕ И/ИЛИ ЕГЗОГЕНЕ СТИМУЛАЦИЈЕ ТЕРМОГЕНЕЗЕ НА
ПЕРИОПЕРАТИВНУ ХИПОТЕРМИЈУ И ЊЕНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ У
ХИРУРШКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ

- Докторска дисертација -

Београд
2015. година

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. KONTROLA TERMOREGULACIJE	
1.1.1. Aferentni signali termoregulacionog sistema.....	1
1.1.2. Centralna kontrola termoregulacije.....	2
1.1.3. Eferentni odgovori termoregulacionog sistema.....	5
1.2. TERMOREGULACIJA U USLOVIMA VREME OPŠTE ANESTEZIJE	
1.3. RAZVOJ HIPOTERMIJE ZA VREME OPŠTE ANESTEZIJE.....	10
1.3.1. Prenos (transfer) toplote.....	11
1.3.2. Mehanizmi nastanka intraoperativne hipotermije.....	13
1.4. POSLEDICE PERIOPERATIVNE HIPOTERMIJE.....	15
1.4.1. Infekcija hirurške rane.....	18
1.4.2. Ishemija miokarda	
1.4.3. Produženo dejstvo lekova	
1.4.4. Sklonost krvarenju	
1.4.5. Drhtanje	
1.4.6. Integritet kože i dužina boravka u bolnici	
1.4.7. Zadovolstvo pacijenta	
1.5. PERIOPERATIVNA TERMALNA MANIPULACIJA.....	21
1.5.1. Efekat vazomotornog tonusa na transfer toplote.....	22
1.5.2. Prevencija redistribucije hipotermije.....	23
1.5.3. Anesteziološki kružni sistem, grejanje i ovlaživanje vazdušnog puta.....	24
1.5.4. Intravenske tečnosti.....	25
1.5.5. Operaciona sala	
1.5.6. Zagrevanje kože.....	25
1.6. ODRŽAVANJE TELESNE TEMPERATURE INTRAVENSKIM DAVANJEM AMINOKISELINA.....	36
1.7. HORMONSKI I KATEHOLAMINSKI ODGOVOR NA STRES KOD PACIJENATA PODVRGNUTIH VIŠEČASOVNOJ EKSTENZIVNOJ LAPAROTOMIJI U OPŠTOJ ENDOTRAHEALNOJ ANESTEZIJI	
1.7.1. Kateholaminski odgovor na stres	
1.7.1.1. Adrenalin	
1.7.1.2. Noradrenalin	
1.7.2. Hormonski odgovor na stres	

1.7.2.1. Kortizol	
1.7.2.1. Hormoni štitne žlezde	
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	38
3. ISPITANICI I METODE.....	40
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	43
4.1. Demografski podaci.....	45
4.2. Temperatura sale.....	45
4.3. Intraoperativne vrednosti telesne temperature unutar grupe pacijenata koja je primala infuzioni rastvor aminokiselina.....	46
4.4. Intraoperativne vrednosti telesne temperature unutar kontrolne grupe pacijenata.....	47
4.5. Poređenje vrednosti intraoperativnih telesnih temperatura između grupe pacijenata koja je primala infuzioni rastvor aminokiselina i kontrolne grupe.....	48
4.6. Poređenje vrednosti postoperativnih telesnih temperatura između grupe pacijenata koja je primala infuzioni rastvor aminokiselina i kontrolne grupe	49
4.7. Poređenje vrednosti arterijskog krvnog pritiska u postoperativnom periodu između grupe pacijenata koja je primala infuzioni rastvor aminokiselina i kontrolne grupe.....	50
4.8. Poređenje pojave drhtavice u postoperativnom periodu između grupe pacijenata koja je primala infuzioni rastvor aminokiselina i kontrolne grupe.....	51
4.9. Poređenje pojave poremećaja srčanog ritma u postoperativnom periodu između grupe pacijenata koja je primala infuzioni rastvor aminokiselina i kontrolne grupe.....	52
5. DISKUSIJA.....	53
6. ZAKLJUČCI.....	65
7. LITERATURA.....	66

1. UVOD

Homeostatsku ravnotežu unutrašnje temperature čovek održava oko $37\pm 0,5$ °C. Termoregulatorni sistem homeotermnih bića (sisari, ptice) održava unutrašnju telesnu temperaturu u uskim granicama. Značajno odstupanje unutrašnje temperature dovodi do poremećaja fizioloških i metaboličkih funkcija organizma (1). Termoregulacija je slična mnogim drugim fiziološkim mehanizmima u kojima mozak koristeći negativnu i pozitivnu povratnu spregu (feedback) smanjuje oscilacije nastale usled izvesnih poremećaja i dovodi ih do normalnih vrednosti.

Termoregulacija je bazirana na reakciji na višestruke signale iz gotovo svih tipova tkiva. Početkom prošlog veka (1912.) pokazano je da životinje kod kojih je razoren hipotalamus manje efikasno regulišu telesnu temperaturu. Krajem pedesetih godina uočena je važnost toplotnih signala sa površine kože, kada je zapaženo da miš stavljen u hladnu sredinu drhti pre opadanja njegove hipotalamičke temperature. Početkom šezdesetih godina fiziolozi su prikazali aktivnost termoregulatornog odgovora izolovanjem centra za toplotu i centra za hladnoću u hipotalamusu, a u termoregulatorni odgovor uključeni su i: površina kože, ekstrahipotalamički deo mozga, duboka abdominalna tkiva i kičmena moždina (2).

Termoregulatorni sistem se sastoji od tri komponente: termosenzora i aferentnih nervnih puteva, integracionog centra za termalne stimuluse i efekturnih puteva za autonomnu i bihevioralnu regulaciju.

1.1. KONTROLA TERMOREGULACIJE

Telo je opskrbljeno temperaturno osetljivim ćelijama koje generišu temperaturnu informaciju. Ćelije koje su osetljive na hladnoću i ćelije osetljive na toplotu razlikuju se anatomske i fiziološki. Porastom temperature spoljašnje sredine, receptori za toplotu povećavaju slanje signala sa periferije, a kad temperatura pada isto se dešava sa receptorima za hladnoću. U termoneutralnoj spoljašnjoj sredini, pri normalnoj telesnoj temperaturi, receptori u koži za toplotu se retko depolarizuju (verovatno su važni samo za vreme toplotnog stresa).

Signali za hladnoću primarno putuju srednjim A-delta nervnim vlaknima, a informacije o toploti nemijelinizovanim C vlaknima, iako se putevi donekle preklapaju. C vlakna često detektuju i prenose bolne senzacije, koje se zbog intenziteta toplote ne mogu jasno izdvojiti (1). Termalne informacije od receptora u koži najvećim delom putuju ascendentno do spinotalamičkog trakta koji se nalazi u prednjim rogovima kičmene moždine. Hipotalamus, drugi delovi mozga, kičmena moždina, duboka abdominalna i torakalna tkiva i površina kože ukupno doprinose oko 20% intenzitetu ulaznog toplotnog signala centralnog regulatornog sistema (1).

Temperatura je regulisana u centralnim strukturama, primarno u hipotalamusu, koji integriše termalne signale sa površine kože, neuroaksisa i dubokih tkiva sa pragom ulazne temperature za svaki termoregulatorni odgovor. Većina termalnih informacija prerađuje se u kičmenoj moždini i drugim delovima centralnog nervnog sistema pre integrisanja u hipotalamusu. Ovaj hijerarhijski raspored dolazi do izražaja kada se u kontrolu termoregulacije uključuju već postojeći mehanizmi (drhtanje mišića pre ustajanja i kretanja). Izgleda da neki termoregulatorni odgovori mogu poticati i od struktura iznad kičmene moždine. Tako, životinje i pacijenti sa visokom sekcijom kičmene moždine regulišu temperaturu bolje od očekivanog (2). Aferentni mehanizam određuje povratnu spregu temperaturno-regulatornom centru u hipotalamusu (Slika 1).

Tačka ravnoteže je vrednost unutrašnje temperature koju hipotalamus prepoznaje kao termoneutralnu i održava je.

U preoptičkoj regiji hipotalamusa nalaze se temperaturno osetljivi i temperaturno neosetljivi neuroni. Temperaturno osetljivi neuroni su predominantni i normalno ih ima četiri puta više. Promenom tog odnosa, kada dolazi do još veće dominacije u korist neurona osetljivih na toplotu, povećava se lokalna temperatura i aktivira se mehanizam gubitka toplote. Obrnuto, promena odnosa u korist neurona osetljivih na hladnoću izaziva vazokonstrikciju i osećaj hladnoće.

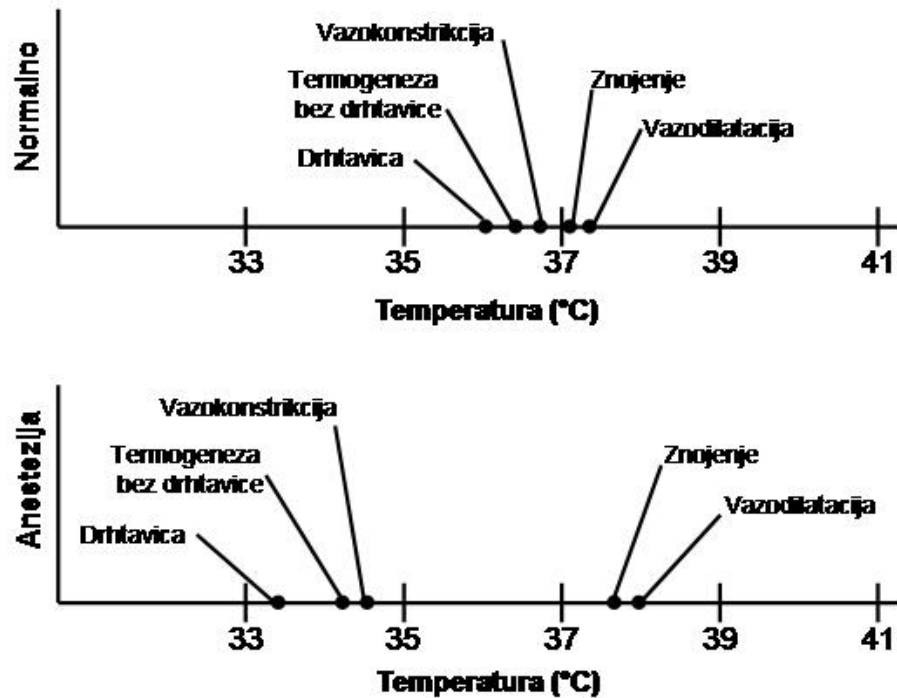
U zadnjem hipotalamusu, retikularnoj formaciji, produženoj moždini i kičmenoj moždini takođe postoje neuroni osetljivi na lokalnu termalnu stimulaciju. Detekcija hladnoće se razlikuje od detekcije toplote utoliko što ulazni signal za hladnoću potiče od receptora u koži.

Zadnji hipotalamus ujedinjuje ulazne signale za hladnoću sa periferije sa toplotnim osećajem stimulisanim iz preoptičke regije hipotalamusa i pokreće odgovor efektora (2).



Slika 1. Shematski prikaz kontrole termoregulacije

Standardna vrednost ili „fiziološki termostat“ termoregulacionog sistema je temperatura pri kojoj sistemu ne treba nikakva aktivnost za održavanje temperature, „takozvana“ nulta aktivnost (36,7-37,1°C). Raspon ovih graničnih vrednosti normalno iznosi 0,4 °C, a u uslovima opšte anestezije povećava se do 4 °C (Slika 2) (3).



Slika 2. Termoregulatorni odgovori u normalnim uslovima i u opštoj anesteziji

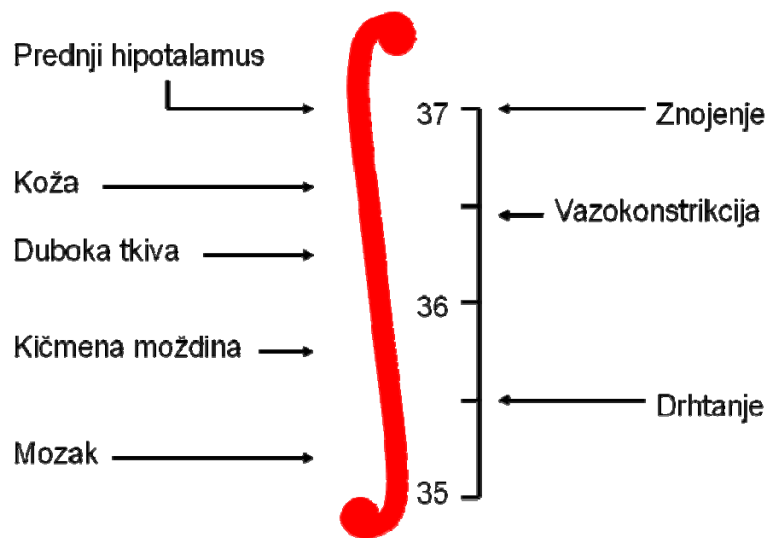
Nepoznato je kako telo određuje apsolutni temperaturni prag, ali je mehanizam posredovan aktivnošću noradrenalina, dopamina, prostaglandina, acetilholina i neuropeptida. Kod oba pola temperaturni prag tokom dana varira (cirkardijalni ritam), a kod žena u skladu sa fazama mesečnog ciklusa i to za oko 0,5 °C. Na izmene temperaturnog praga takođe utiču: vežbanje, specifično dinamsko dejstvo hrane, infekcije, hipotireoidizam i hipertireoidizam, primena anestetika i drugih lekova (uključujući alkohol, sedative i nikotin), temperatura spoljašnje sredine (3).

Kontrola autonomnog odgovora je (oko 80%) određena pojavom i intenzitetom termalnih signala iz središnjih struktura. Bihevioralne odgovore kontrolišu u velikoj meri signali sa površine kože (1). Granični raspon iznosi samo 0,2 °C. Ovaj raspon je ograničen pojavom znojenja kada temperatura dosegne gornju granicu raspona, i vazokonstrikcijom kada vrednost

padne na donju granicu. Kod žena je i prag za znojenje i prag za vazokonstrikciju viši za 0,3 do 0,5 °C u folikularnoj fazi ciklusa nego kod muškaraca. U lutealnoj fazi te razlike su veće. Kod starijih osoba je katkad oštećena termoregulatorna kontrola (2).

Kada je vrednost unutrašnje temperature izvan granica toplotne homeostaze, odgovor tela je aktiviranje efektnih mehanizma, tako da se poveća metabolička proizvodnja toplote ili se aktiviranjem bihevioralne regulacije toplota odaje u okolinu. Svaki temperaturni odgovor nastaje i razvija se određenim tempom i intenzitetom, ima vlastiti prag i domet u zavisnosti od potreba organizma (1).

Termoregulatorni odgovori su karakterizovani promenom ponašanja – bihevioralna termoregulacija (kvantitativno najefikasniji mehanizam), vazokonstriktornim odgovorom (vazokonstrikcija i piloerekcija, odnosno vazodilatacija i znojenje) i drhtanjem (sa povećanjem bazalnog metabolizma). Vazokonstrikcija, energetski efikasan odgovor, maksimizira se pre esencijalnog metaboličkog odgovora kao što je drhtanje. Interakcija između termalnih signala, centralne kontrole i efektnih odgovora je prikazana na slici 3.



Slika 3. Mehanizmi kontrole termoregulacije

Vazokonstrikcija u koži je najzastupljeniji i najkorisniji autonomni efektni mehanizam. Konvekcijom i radijacijom se primarno gubi metabolička toplota preko površine kože. Vazokonstrikcija smanjuje taj gubitak. Ukupni protok krvi kroz kožu je podeljen na nutricionu

(uglavnom kapilarnu) i termoregulatornu (uglavnom arteriovenski šant) komponentu. Arteriovenski šantovi su anatomske i funkcionalno odeljeni od nutritivnog snabdevanja kože krvlju, tako da vazokonstrikcija ne kompromituje potrebe perifernog tkiva (2).

Kontrola protoka krvi kroz arteriovenske šantove može biti „uključena“ ili „isključena“. Raspon ovog odgovora je velik. Lokalni alfa-adrenergički simpatički nervi posreduju u vazokonstrikciji arteriovenskog šanta tokom termoregulatornog odgovora, a minimalno utiču na cirkulaciju kateholamina. Približno 10% minutnog volumena krvi proputuje arteriovenskim šantovima, tako da vazokonstrikcija šanta poveća srednji arterijski pritisak za približno 15 mmHg (4).

Kod svesnih osoba, bihevioralna termoregulacija je moćnija od autonomnog mehanizma. Kada „hipotalamički termostat“ pokazuje preterano hlađenje tela, impulsi prolaze iz hipotalamusa do cerebralnog korteksa i dovode do intenzivnog osećaja hladnoće. Rezultat je modifikacija ponašanja, kao što je povećanje fizičke aktivnosti, oblačenje toplije odeće i sklanjanje u topliju sredinu. Kontrola bihevioralnog odgovora na hladnoću je više bazirana na termalnim signalima iz kože.

Deca jako dobro regulišu telesnu temperaturu. Za razliku od toga, starenje, bolest ili medikamenti mogu smanjiti efikasnost termoregulatornog odgovora i povećati rizik od hipotermije. Smanjenje mišićne mase, neuromišićne bolesti i mišićni relaksanti inhibiraju drhtanje i tako povećavaju prag termoregulatornog odgovora na sniženu ambijentalnu temperaturu. Svaka mišićna aktivnost podrazumeva da 75% energije koja je stvorena radom prelazi u toplotu, a samo 25% se koristi za mehanički pokret. Sa druge strane, antiholinergički lekovi inhibiraju znojenje i tako povećavaju prag termoregulatornog odgovora na povišenu ambijentalnu temperaturu.

U zadnjem hipotalamusu, pored centra za hladnoću, nalazi se i motorni centar za drhtanje. On je normalno inhibisan impulsima iz prednjeg hipotalamusa gde se nalaze receptori za toplotu. Kada imamo značajnu hipotermiju aktivira se centar za drhtanje i šalje impulse bilateralno preko kičmene moždine do skeletnih mišića, a zatim nastupa drhtanje.

Termogeneza bez drhtanja je važan mehanizam termogeneze jer povećava proizvodnju toplote (merenu potrošnjom kiseonika) bez učešća mehaničkog rada. Kod dece, ovim načinom, proizvodnja toplote je udvostručena, dok kod odrastlih neznatno poraste.

Najvažniji izvor toplote bez drhtanja kod odraslih su skeletni mišići i tamno masno tkivo. Metabolički udeo u oba tkiva je kontrolisan primarno oslobađanjem noradrenalina iz terminalnih adrenergičkih nerava i potpomognut je posredovanjem lokalnog odgovora preko specifičnog proteina (eng. *Uncoupling protein* - UCP) koji se nalazi u unutrašnjoj membrani mitohondrija (5).

Aktivacijom simpatikusa stimuliše se oksidativni metabolizam u mitohondrijima i umesto da se fosforilacijom stvara adenzin trifosfat (ATP), proizvodi se toplota. Ovim mehanizmom kod odraslih se proizvede 10-15% toplote (6). Neprekidno drhtanje povećava metaboličku proizvodnju toplote za 50-100% kod odraslih. Povećanje je malo u komparaciji sa proizvodnjom toplote tokom fizičke aktivnosti koja može povećati metabolizam i do 500%. Drhtanje se ne događa kod novorođene dece i verovatno nije potpuno efikasno dok su mala.

Vazodilatacija je mehanizam za odavanje viška toplote iz ljudskog organizma. Povećava se protok krvi kroz kožu i toplota se eliminiše putem kondukcije, konvekcije i radijacije, a takođe i isparavanjem znoja. Znojenje je posredovano postganglijskim holinergičkim nervima. Nervnom blokadom ili davanjem atropina aktiviranje ovog procesa je sprečeno. Isparavanje znoja je efikasan način za odavanje viška toplote iz organizma. Npr, pojedinci mogu znojenjem izgubiti više od 1L/sat tečnosti, a sportisti i dvaput više. Sa svakim gramom isparenog znoja eliminiše se 0,58 kcal nagomilane toplote. Aktivna vazodilatacija zahteva intaktnu funkciju znojnih žlezda (2).

Za vreme ekstremnog toplotnog stresa, protok krvi kroz površinu kože može iznositi 7,5 L/min, što je jednako celokupnoj vrednosti minutnog volumena srca. Prag za aktiviranje vazodilatacije je obično blizak pragu za znojenje. Maksimalna vazodilatacija u koži je odgođena, sve dok je unutrašnja temperatura u normalnim granicama. Kada unutrašnja temperatura poraste iznad normalne vrednosti, provocira se znojenje maksimalnim intenzitetom.

1.2. TERMOREGULACIJA U USLOVIMA OPŠTE ANESTEZIJE

U uslovima opšte anestezije bihevioralna regulacija nije primenljiva, zato što pacijenti nisu svesni i često su relaksirani. Opšta anestezija dovodi do oštećenja termoregulatorne kontrole tako što povećava prag za odgovor na toplotu, a smanjuje prag za odgovor na hladnoću. Kombinacija povećanja praga znojenja i smanjenja vazokonstriktorskog praga povećava termoregulatorni raspon za oko 20 puta. Normalno taj raspon iznosi oko 0,2 °C, a povećava se na približno 2-4 °C. Vrednosti telesne temperature unutar ovih granica ne dovode do pokretanja zaštitnih termoregulacijskih mehanizama jer, prema definiciji, pacijenti se ponašaju kao poikilotermi unutar ovih temperaturnih granica (2).

Oštećenje termoregulatornog odgovora kod svih opštih anestetika je slično, ali nije istog stepena (7). Anestetici imaju snažan učinak na termoregulatorni mehanizam. Opšta anestezija inhibira vazokonstrikciju izazvanu hladnoćom, što pospešuje nastanak hipotermije kod pacijenata u hladnoj operacionoj sali (4).

Uvod u anesteziju je odgovoran za 20% smanjenja proizvodnje toplote metaboličkim putem i to dodatno inhibiše normalni okidač termoregulatornog odgovora na hipotermiju. Većina anestetika deluje vazodilatatorno i oni menjaju kontrolu unutrašnje temperature tako što inhibiraju termoregulatorni odgovor na hladnoću (vazokonstrikciju i drhtanje mišića).

Opioidi i propofol linearno smanjuju prag za vazokonstrikciju i drhtanje. Sa druge strane, halogeni agensi nelinearno smanjuju prag odgovora na hladnoću (8).

Svi volatilni anestetici koji su u upotrebi smanjuju prag za vazokonstrikciju i drhtanje. Izofluran, zavisno od doze, smanjuje prag za termoregulatornu vazokonstrikciju, i to smanjenje iznosi oko 3 °C za svaki procenat povećanja koncentracije izoflurana. Izofluran takođe smanjuje prag drhtanja, menja obrazac (klonički tip mišićne aktivnosti), kao i intenzitet drhtanja. Dezfluran smanjuje prag vazokonstrikcije. Sevofluran, zavisno od doze, smanjuje prag za drhtanje kod zečeva (8). Izofluran, dezfluran, enfluran, halotan i kombinacija azot-oksidula i fentanila smanjuju vazokonstriktorski prag za 2-4 °C ispod normalne vrednosti. Dozna zavisnost nije linearna; veće koncentracije daju disproporcionalno smanjenje praga. Prag za drhtanje smanjuje se sinhrono, a prag za znojenje povećava se samo neznatno. Klonidin sinhrono smanjuje prag za odgovor na hladnoću dok neznatno povećava prag za

znojenje. Azot oksidul smanjuje prag za vazokonstrikciju i drhtanje manje efikasno nego što to čine iste koncentracije volatilnih anestetika. Midazolam samo neznatno oštećuje termoregulatornu kontrolu. Bolna stimulacija blago povećava prag za vazokonstrikciju, dakle, prag će biti nešto niži kada je hirurški bol preveniran sa lokalnom i regionalnom anestezijom (2).

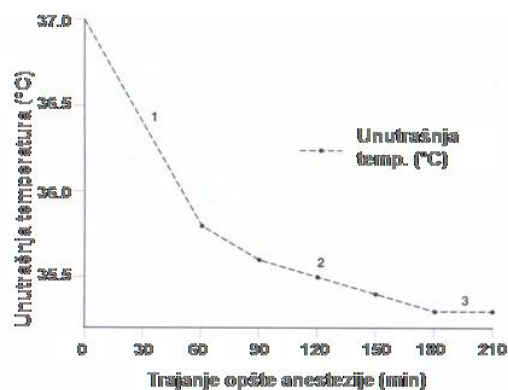
Termoregulatorna vazokonstrikcija je komparabilno oštećena kod novorođenčadi, dece i odraslih kojima je dat izofluran ili halotan. Suprotno, kod pacijenata između 60 do 80 godina, vazokonstriksijski prag je za oko 1°C manji nego kod pacijenata između 30 i 50 godina.

Termogeneza koja nije rezultat drhtanja se ne događa kod anesteziranih odraslih osoba, što nije iznenađujuće, jer kod njih ovaj odgovor nije naročito važan. Ovaj termoregulatorni odgovor veoma je važan kod životinja i novorođene dece. Kod životinja je inhibirana volatilnim anesticima (9). Kod dece anestezirane propofolom izostaje povećanje metabolizma (10).

1.2.1. RAZVOJ HIPOTERMIJE ZA VREME OPŠTE ANESTEZIJE

Nenamerna intraoperativna hipotermija je uobičajeni termalni poremećaj za vreme opšte anestezije. Kombinacija poremećaja termoregulacije izazvanog anesticima (koji oštećuju centralnu termoregulatornu kontrolu) i niske temperature u operacionoj sali dovodi do hipotermije (11). Intraoperativna hipotermija za vreme opšte anestezije razvija se po specifičnom šablonu i događa se u tri faze:

1. početno naglo smanjenje unutrašnje temperature za oko 1-1,5°C za vreme prvog sata;
2. polagano linearno smanjenje do 34-35 °C;
3. srednji temperaturni plato (ili termalni ekvilibrijum) je postignut kada je gubitak toplote na periferiji jednak stvaranju toplote metaboličkim putem (slika 4).



Slika 4. Shema perioperativne hipotermije

Gubitak toplote za vreme anestezije od pacijenta u okolinu odvija se na četiri načina: radijacijom, konvekcijom, kondukcijom i evaporacijom.

Radijacija (zračenje) predstavlja prenos energije kroz sredinu infracrvenim zracima. U ljudskoj populaciji se na ovaj način izgubi oko 60% toplote. Gubitak toplote radijacijom većim delom zavisi od protoka krvi kroz kožu i površine tela izložene ambijentu. Ovo je najvažniji način gubitak toplote kod hirurških pacijenata (10).

Kondukcijom (provođenjem) gubi se 5% toplote i količina izgubljene toplote je proporcionalna izloženoj površini tela, razlici temperature između kože i dodirne površine, i termalnoj provodljivosti. Gubitak toplote se događa samo onda kada su dve površine u direktnom dodiru jedna sa drugom. Konduktivni gubici su neznatni za vreme hiruške intervencije, zato što su pacijenti obično direktno u kontaktu sa sunderastim jastukom (odličan termalni izolator) koji pokriva operativni sto.

Konvekcijom (strujanjem) gubi se oko 15% telesne toplote kretanjem vazduha. Gubitak je proporcionalan kvadratnom korenu brzine strujanja vazduha oko čovekovog tela. Brzina strujanja vazduha u operacionoj sali prosečno iznosi oko 20 cm/sek, a to blago povećava

gubitak u komparaciji sa nepomičnim vazduhom. To je drugi najvažniji način gubitka toplote anestetiziranih pacijenata. Gubitak konvekcijom bitno je veći u operacionoj sali snadbevenoj laminarnim strujanjem (2,10). Stvarno povećanje zbog povećanja brzine strujanja vazduha, manje je od očekivanog zato što hirurške komprese znatno doprinose termalnoj izolaciji.

Evaporacija (isparavanje) je način na koji se gubi oko 20% toplote. Gubitak toplote događa se isparavanjem tečnosti iz mukoze, seroznih površina, kože i pluća. Gubitak toplote evaporacijom zavisi od površine tela koja je izložena i relativne vlažnosti ambijentalnog vazduha. Količina toplote koja se izgubi respiratornim sistemom za vreme hirurške intervencije je mala. Znojenje je najefikasniji proces gubitka toplote evaporacijom i može biti veoma velik, ali se retko dešava za vreme opšte anestezije. Suprotno tome, deca izgube veću frakciju svoje metaboličke toplote transpiracijom vode kroz tanku kožu. Problem je kod prevremeno rođene dece, koja mogu izgubiti petinu svoje toplote proizvedene metabolizmom putem transkutane evaporacije. Evaporacija široko otvorene hirurške rane doprinosi značajnom gubitku toplote.

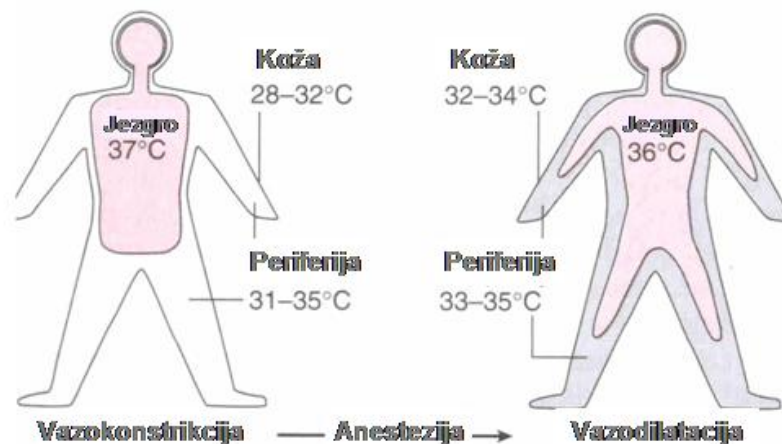
Radijacija, kondukcija i konvekcija slede toplotni gradijent, tako da se u uslovima kada je spoljašnja temperatura niža od temperature kože, toplota odaje iz organizma, a kada je spoljašnja temperatura viša od temperature kože, organizam prima toplotu iz okoline (10). U operacionoj sali ambijentalna temperatura je uvek niža od temperature kože.

Hipotermija koja nastaje u uslovima opšte anestezije se razvija prema karakterističnom šablonu. Početno naglo smanjenje nastupa polako, linearnim smanjenjem unutrašnje temperature. Unutrašnja temperatura se stabilizuje i tokom trajanja hirurškog zahvata ostaje praktično nepromenjena. Svaki deo ovog tipičnog šablona ima različitu etiologiju.

Volatilni anestetici uzrokuju vazodilataciju posredstvom direktne periferne aktivnosti (12). Značajnije je što oni takođe inhibišu toničku termoregulatornu vazokonstrikciju koja rezultira širenjem arteriovenskih šantova. Većina narkotika, zbog simpatolitičkih osobina, smanjuje vazokonstriktorni mehanizam koji čuva toplotu (1). Uprkos tome, vazodilatacija izazvana anestheticima samo neznatno povećava gubitak toplote preko kože (13). Anestetici smanjuju metabolizam za 20 do 30% (14). Međutim, kombinacija povećanog gubitka toplote i

zmanjenja proizvodnje toplote je nedovoljno razjašnjena. Smanjenje unutrašnje temperature za 0,5 do 1,5 °C obično se opaža za vreme prvog sata anestezije (2).

Ključ razumevanja inicijalnog smanjenja unutrašnje telesne temperature je da telesna toplota nije jednako raspoređena. Toplota je normalno koncentrisana u unutrašnjem delu tela, (uglavnom glava i trup), dok je preostala periferija hladnija za 2-4°C (4). Ovaj centralno-periferni tkivni temperaturni gradijent se normalno održava toničkom termoregulatornom vazokonstrikcijom. Anesteticima izazvana vazodilatacija smanjuje unutrašnju temperaturu perifernim gubitkom. Ova toplotna redistribucija zagrejava ruke i noge, ali tako smanjuje unutrašnju temperaturu (Slika 5) (14).



Slika 5. Unutrašnja redistribucija telesne toplote posle uvida u opštu anesteziju

Nakon početne redistributivne hipotermije sledi linearno smanjenje unutrašnje temperature tokom sledeća 2-4 sata. Unutrašnja temperatura se smanjuje sporo (redistribucija iz zagrejane periferije u okolinu) i nastaje zato što gubitak toplote nadmašuje metaboličku produkciju

toplote. Nakon 3-4 sata anestezije, unutrašnja temperatura doseže plato i ostaje praktično konstantna do kraja hirurške intervencije. Plato unutrašnje temperature predstavlja termalno ustaljeno stanje (proizvodnja toplote jednaka je gubitku toplote) kod relativno zagrejanih pacijenata. U fazi platoa unutrašnja temperatura od 33-35 °C predstavlja okidač za perifernu termoregulatornu vazokonstrikciju (15).

Termoregulatorna vazokonstrikcija za vreme opšte anestezije smanjuje gubitak toplote preko kože, ali samo ovo smanjenje je nedovoljno da dovede do termalno stabilnog stanja. Međutim, ni odrasli, ni deca ne mogu intraoperativno povećati proizvodnju toplote kao odgovor na hipotermiju, zato moraju dodatni mehanizmi pridoneti održanju unutrašnje toplote. Nameće se da je primarni faktor u održavanju unutrašnjeg toplotnog kompartmenta povezan sa metaboličkom toplotom. Distribucija metaboličke toplote (koja je uglavnom proizvedena centralno) ograničava unutrašnji kompartment održavajući svoju temperaturu. Temperatura perifernog tkiva, nasuprot tome, nastavlja da se smanjuje zato što snadbavanje toplote iz unutrašnjosti tela nije dovoljno (2). Srednji temperaturni plato rezultat je termoregulatorne vazokonstrikcije i nije tako stabilno termalno stanje, jer količina toplote tela kontinuirano pada, iako unutrašnja temperatura ostaje blizu konstantne.

1.2.2. POSLEDICE PERIOPERATIVNE HIPOTERMIJE

Iako terapijska hipotermija ima svojih prednosti, za hirurške pacijente duža perioperativna hipotermija udružena je sa porastom morbiditeta, mortaliteta i povećava cenu lečenja.

Infekcija hirurške rane, kao komplikacija, javlja se u više od 10% abdominalnih hirurških procedura (11). Jedan od najvažnijh uzroka morbiditeta povezanog sa hipotermijom je infekcija hirurške rane. Hipotermija može pridoneti infekciji rane oštećenjem imunske funkcije (direktnim oštećenjem funkcije neutrofila) i pokretanjem termoregulatorne vazokonstrikcije (smanjuje protok krvi kroz kožu što za posledicu ima supkutanu tkivnu hipoksiju i odsustvo sistemskog humoralnog imunskog odgovora). Perioperativna hipotermija tri puta povećava učestalost infekcije rane kod pacijenata kod kojih je urađena resekcija kolona.

Ako se uzmu u obzir sve komplikacije koje se odnose na anestetike, infekcija rane je najznačajniji uzrok morbiditeta, veći od svih drugih anestetičkih komplikacija zajedno. Infekcija rane produžava postoperativnu hospitalizaciju prosečno za četiri dana i povećava cenu lečenja (4).

Jedan od najčešćih uzroka komplikacija i smrti u perioperativnom periodu je akutna koronarna bolest. Dok intraoperativna hipotermija nema značajan uticaj na kardiovaskularnu efikasnost kod mladih i zdravih osoba, incidenca perioperativnih koronarnih posledica je tri puta veća kod starijih pacijenata u slučajevima sniženja unutrašnje temperature od 1,4°C (16). Patološki mehanizam ovih odnosa nije u potpunosti jasan ali postoje dva uzroka: nakon opšte anestezije komplikovane hipotermijom koncentracija noradrenalina u plazmi poraste čak nekoliko puta (pet puta više od bazalnog), što je udruženo sa odblokiranjem termoregulatornog centra i aktivacijom simpatičkog mehanizama, čime se smanjuje vazokonstrikcija. Ovo signifikantno povećava krvni pritisak, srčanu frekvencu i rizik od nastanka ventrikularne tahiaritmije.

Sa druge strane, postoperativno drhtanje koje dovodi do povećane proizvodnje toplote, povećava potrošnju kiseonika što može biti opasno kod starijih pacijenata koji imaju koronarno oboljenje (11).

Hipotermija takođe pomera krivu disocijacije oksihemoglobina u levo, što povećava vezivanje kiseonika za hemoglobin, tako da smanjuje otpuštanje kiseonika u tkivo. Kombinacijom povećanja potreba miokarda za kiseonikom (hipertenzija i tahikardija) i smanjenja snabdevanja miokarda kiseonikom (kratko vreme dijastolnog punjenja i povećanje afiniteta hemoglobina za kiseonik) može promeniti balans miokardne oksigenacije u deficit i rezultirati ishemijom (4).

Pošto smanjuje metabolizam lekova, hipotermija može odgoditi buđenje i produžiti boravak u jedinicama postoperativne nege (17). Hipotermija ima uticaja na brojne klasične lekove, uključujući mišićne relaksante, volatilne agense i intravenske anestetike (18). Produženo farmakološko dejstvo nastaje iz više razloga. Hipotermija smanjuje protok krvi kroz jetru i bubrege, što smanjuje metabolizam i izlučivanje lekova, a to rezultira smanjenjem klirensa i povećanjem efekta leka.

Produženo trajanje aktivnosti nedepolarizirajućih mišićnih relaksanata rezultat je promena u volumenu distribucije, lokalne promene difuzije i receptorskog afiniteta, promene pH neuromuskularnog spoja, a hladnoća dodatno deluje na različite komponente neuromuskularne transmisije (4). Npr. trajanje aktivnosti vekuronijuma je više nego dvostuko duže, ako je unutrašnja temperatura manja za 2 °C. Više abnormalnosti je zapaženo u farmakokinetici nego u farmakodinamici. Zatim, produženo je vreme klirensa leka. Slično je i sa rokurnijumom, ali manje nego sa atrakurijumom. Trajanje aktivnosti atrakurijuma je manje zavisno od unutrašnje temperature, pa smanjenje za 3°C povećava dužinu dejstva za 60% (18). Zanimljivo je da se osetljivost motorne ploče ne menja.

Takođe, hipotermija smanjuje snagu mišićnih kontrakcija za 10-15% čak i bez davanja mišićnog relaksanta (19). Efikasnost neostigmina, antagonista vekuronijuma nije izmenjena u hipotermiji, premda je početak dejstva produžen za 20% (20). Za vreme kontinuirane infuzije propofola, koncentracija propofola u plazmi je veća za 30% od normalne kod pacijenata čija je temperatura niža za 3°C (18). Opioidni analgetici takođe pokazuju produženo dejstvo u hipotermiji. To je udruženo sa povećanjem koncentracije fentanila i remifentanila u plazmi. Povećanje iznosi 25% u kompraciji sa normotermijom (11). Hipotermija takođe menja farmakodinamiku volatilnih anestetika. Smanjenjem temperature povećava se njihova rastvorljivost u tkivima, a to povećava količinu anestetika u telu. Tako, minimalna alveolarna koncentracija lagano pada (11).

Sem hirurškog rada, i hipotermija se navodi kao razlog za povećano krvarenje tokom hirurške intervencije. U studijama koje su sprovedene kod pacijenata sa artroplastikom, smanjenje telesne temperature za 1,6°C povećava gubitak krvi za 500 mL i povećava potrebu za autolognom transfuzijom krvi (21,22). Umereno hipotermični pacijenti gube za 25% više krvi u perioperativnom periodu u poređenju sa normotermičnim (2).

Niža temperatura deluje na stvaranje ugruška posredstvom tri različita mehanizma: oštećenjem funkcije trombocita, produženjem protrombinskog vremena i vremena stvaranja ugruška i uticajem na fibrinolizu. Oštećenje funkcije trombocita povezano je sa lokalnom temperaturom. Ovaj defekt nastaje zbog smanjene sinteze tromboksana B2 i trombina na mestu oštećenja tkiva (23). Hipotermija, u manjem stepenu, direktno oštećuje funkciju enzima koagulacione kaskade (24). Zanimljivo je to što ovo oštećenje neće biti očigledno za vreme rutinskog

koagulacionog skrininga zato što se laboratorijski testovi izvode na 37°C. Kada se testovi izvode pri nižim temperaturama, defekt je očigledan (25). Fibrinoliza se takođe povećava sa hipotermijom, destabilizira se ugrušak i povećava se sklonost ka krvarenju (26).

Drhtanje se događa za vreme neuroaksijalne anestezije i nakon opšte anestezije. Ovom umerenom proizvodnjom toplote povećava se metabolička proizvodnja toplote uz potrošnju kiseonika veću za 50-400% (4). Drhtanje koje dovodi do povećanja intenziteta metabolizma nije primarni uzrok ishemije miokarda (27). Hipotermija se povezuje i sa pojavom razvoja ulkusa na koži (28,29).

Održavanje normotermije je važan put ka zadovoljstvu pacijenta jer pacijenti koji su osetili hladnoću manje su zadovoljni za vreme oporavka (30). Studije su pokazale da su pacijenti koji su dodatno zagrevani tokom intervencije bili zadovoljniji i manje anksiozni (31).

1.3. PERIOPERATIVNA TERMALNA MANIPULACIJA

Hipotermiju, koja se javlja kao komplikacija kod anesteziranih pacijenata, najbolje je prevenirati. Intraoperativna hipotermija može se minimizirati tehnikama koje limitiraju gubitak toplote preko kože u okolinu, a koji nastaje evaporacijom iz hirurške rane i respiratornog trakta, konduktivnim hlađenjem prekomernog protoka gasa, dejstvom hladnih intravenskih tečnosti ili rastvora za ispiranje.

Najveći deo anesteziranih pacijenata su poikilotermi, pokazuju temperaturu tela koja se menja s temperaturom okoline zbog neadekvatnog termoregulatornog odgovora. Inicijalno smanjenje unutrašnje telesne temperature za 1-1,5 °C nije moguće prevenirati. Unutrašnja telesna temperatura će se smanjiti kada gubitak toplote u okolinu bude veći od metaboličke proizvodnje toplote. Proizvodnja toplote za vreme anestezije je oko 0,8 kcal/kg/h (specifična toplota ljudskog tela je oko 0,83 kcal/kg) (2). Telo će gubiti oko 1°C po satu kada gubitak toplote u okolinu bude dvaput veći od metaboličke proizvodnje. Normalno, oko 90% telesne metaboličke toplote se gubi kroz površinu kože, te je koža fokus termalne manipulacije. Održavanje unutrašnje temperature intraoperativno treba biti tako da je temperatura veća od 36°C. Prevencija bi trebala početi pripremom pacijenata pre ulaska u salu (1).

Inicijalnu redistribuciju telesne toplote od centra ka periferiji uzrokuje termoregulatorna vazodilatacija, a ponovni nastanak vazokonstrikcije kod pacijenata koji su postali hipotermični stvara unutrašnji temperaturni plato (14). Vazomotorni tonus menja transfer toplote između odeljaka. Pored statusa termoregulatornog arteriovenskog šanta, arteriolarni tonus je direktno modeliran anestheticima (13). Oba faktora potencijalno deluju na brzinu kojom će periferno primenjena toplota dospeti u unutrašnji toplotni kompartment.

Za vreme neurohirurških procedura, termoregulatorna vazokonstrikcija neznatno oštećuje početak terapijske hipotermije (32). Dakle, jačina arteriovenskog šanta ima mali efekat na intraoperativno hlađenje ili grejanje (33,34). Intraoperativna vazokonstrikcija samo neznatno sprečava transfer toplote ili hladnoće od periferije (kože) ka centru. Mali klinički efekat je verovatno rezultat toga što je intraoperativna termoregulatorna vazokonstrikcija direktno suprotstavljena perifernoj vazodilataciji uzrokovanoj anestheticima (2). U postoperativnom periodu vazokonstrikcija postaje značajniji faktor i značajno umanjuje transfer periferno aplicirane toplote ka unutrašnjem termalnom kompartmentu. Pacijenti sa preostalim spinalnim anestetičkim blokom se zagrevavaju znatno brže od onih koji se oporavljaju iz opšte anestezije (35). Studije toplotnog bilansa ukazuju da je unutrašnje zagrevanje tela sporo zato što vazokonstrikcija veže više od 30 kcal u perifernom tkivu (36).

Nadalje, lakše je održavanje intraoperativne normotermije (kada su pacijenti najviše vazodilatirani), od ponovnog zagrevavanja pacijenata postoperativno (kada su svi hipotermični pacijenti u vazokonstrikciji). Mnogo je efikasnije intraoperativno zagrevanje od postoperativnog lečenja komplikacija koje nastaju zbog hipotermije (2). Pacijenti neizbežno postaju hipotermični za vreme hirurške intervencije i aktivnim grejanjem se postoperativno povećava termalni komfor, smanjuje drhtanje i pospešuje zagrevanje.

Početo smanjenje unurašnje temperature za 0,5-1,5 °C teško je prevenirati zato što je ono rezultat redistribucije toplote iz centralnog telesnog kompartmenta ka hladnijem perifernom tkivu (2). Dakle, zagrevanje površine ispod pacijenta (hirurškog stola) obično nije dovoljno da prevenira hipotermiju u prvom satu anestezije (37). Iako je primenjeno grejanje, u ovom periodu imamo masivan gubitak toplote iz centralnog ka perifernom delu zato što je za transfer toplote od kože ka unutrašnjosti potrebno blizu sat vremena, čak i kod vazodilatiranih pacijenata. Redistributivna hipotermija je relativno spora i teška je za tretiranje.

Prethodno zagrevanje smanjuje redistributivni gradijent povećanjem količinu toplote u perifernom kompartmentu. Zagrevanje kože pomoću cirkulišućeg vazduha temperature 43°C u periodu od sat vremena obezbeđuje dovoljan prenos toplote koji će smanjiti redistribucioni efekat (8). Ovo zagrevanje ne povećava unutrašnju temperaturu. Ako duže primenjujemo zagrevanje, može se pojaviti znojenje i diskomfor (38). Zagrevanje cirkulišućim vazduhom je najefikasnija metoda grejanja koja je trenutno dostupna. Srednje povećanje unutrašnje temperature je 0,75°C/sat. Druga metoda koja povećava količinu toplote na periferiji je prethodna vazodilatacija pacijenta. Davanjem vazodilatatora od 12 sati do 1 sat prije anestezije (20 mg oralno ili sublingvalno nifedipina). Treba dati dovoljno vremena da termoregulatorni sistem poveća perifernu temperaturu bez rizika od smanjenja unutrašnje temperature (39).

Grejanje površine kože pre uvoda u anesteziju neće značajno promeniti unutrašnja temperaturu (koja ostaje dobro regulisana), ali će povećati količinu telesne toplote. Najveće povećanje je u nogama, to je najvžniji periferni termalni kompartment. Kada temperatura u perifernom tkivu dovoljno poraste, naredna inhibicija normalne toničke termoregulatorne vazokonstrikcije dovodi do smanjenja redistributivne hipotermije zato što toplota može strujati u skladu sa temperaturnim gradijentom. Može se zaključiti da čak i kratkotrajno aktivno grejanje pacijenata pre uvoda u anesteziju (30 minuta) verovatno prevenira značajnu redistribuciju (7).

Upotreba zatvorenog, ili nisko protočnog polu-zatvorenog kružnog sistema smanjuje gubitke evaporacijom. Ovo omogućuje izdahnutim gasovima da budu zagrejani i ovlaženi prethodno inhaliranim gasom. Ako se koristi veliki protok u kružnom sistemu ovlaživanje će smanjiti gubitak toplote evaporacijom iz pluća. Respiratornim traktom se gubi manje od 10% toplote proizvedene metabolizmom. Disanjem se toplota gubi na dva načina: zagrevanjem udahnutog gasa i ovlaživanjem (isparavanje vode koje je potrebno da bi se nadomestio manjak vlage) (40). Pošto se malo toplote gubi respiracijom, aktivno zagrevanje vazdušnog puta i ovlaživanje minimalno utiče na unutrašnju temperaturu (14). Grejanje vazdušnog puta i ovlaživanje su malo efikasni za održavanje normotermije.

Grejanjem tečnosti samo minimalno pomažemo smanjenju gubitka toplote. Davanjem toplih tečnosti ne možemo zagrejati pacijenta. Zbog moguće denaturacije proteina ne možemo dati tečnost koja je zagrejana iznad telesne temperature. Kada se daju velike količine intravenske

tečnosti ili kod krvarenja, kada se daju i tečnost i produkti krvi, trebalo bi koristiti tople tečnosti da bi se smanjio gubitak toplote. Jedna jedinica ohlađene krvi ili litar tečnosti dati pri sobnoj temperaturi smanjuju unutrašnju telesnu temperaturu za oko 0,25°C. Za rutinsku upotrebu, ne postoji klinički značajna razlika između raspoloživih grejača (14). Tople tečnosti su korisne kada se infuzijom daje više od 2 L u satu.

Temperatura operacione sale je najvažniji faktor koji utiče na gubitak toplote radijacijom i konvekcijom iz kože i evaporacijom iz hirurške rane. Povećanje temperature sale je jedan od načina smanjenja gubitka toplote. Kod pacijenata podvrgnutih manjim procedurama za održavanje normotermije potrebno je da temperatura sale bude 23 °C, ali većina osoblja sale smatra da je ova temperatura neprijatna (pretoplo je), a to otežava rad osoblja i smanjuje njihovu pažnju. Operaciona sala bi trebala biti zagrejana na temperaturu višu od 24 °C za vreme uvoda i dok se priprema pacijent. Svi pacijenti postaju hipotermični ako je temperatura sale ispod 21°C. Grejanje pacijenta omogućuje da temperatura u sali bude niža i prijatnija za osoblje (1,2). Grejanje kože je efikasno kada je termoregulatorna vazokonstrikcija uspostavljena. Periferna vazodilatacija uzrokovana anestheticima pospešuje interkompartmentni transfer toplote, pomaže transferu toplote primenjene na kožu ka unutrašnjem kompartmentu (34).

Metoda kojom se lako smanjuje gubitak toplote preko kože je pasivna izolacija površine kože. Izolatori raspoloživi u većini operacionih sala uključuju pamučne pokrivače, hirurške komprese, plastične pokrivače i višeslojne prekrivače („space blankets“). Svaki sloj smanjuje gubitak toplote za 30% i nema klinički značajne razlike između tipa prekrivača. Više prekrivača veoma malo dodatno smanjuje gubitak toplote i to kratko traje (41). Ovi podaci ukazuju da jednostavno dodavanje prekrivača (bilo pasivnih ili grejanih) obično nisu dovoljni kod pacijenata koji su postali hipotermni dok su bili prekriveni jednim slojem. Gubitak toplote preko kože je približno proporcionalan površini tela (42). Dakle, mnogo je važnija količina pokrivena kože.

Kod pacijenata podvrgnutih velikim operacijama pasivno grejanje nije dovoljno za održavanje normotermije. Zato što se oko 90% metaboličke toplote gubi preko površine kože, samo grejanje kože će smanjiti transfer toplote i prevenirati hipotermiju. Za intraoperativnu upotrebu, cirkulirajuća voda i topao vazduh su dva najvažnija sistema koji se uzimaju u obzir.

Rezultati ispitivanja pokazali su da je cirkulisanje vode u madracu veoma malo efikasno za održavanje normotermije zato što se malo toplote gubi preko leđa (2). Osim toga, kombinacija toplote i smanjene lokalne perfuzije (učinak pacijentove težine na smanjenje kapilarnog protoka krvi) povećava sklonost ka nastanku nekroza (opekotina). Takvo tkivno oštećenje se može dogoditi čak i kada temperatura vode ne prelazi 40 °C. Cirkulacija vode je efikasnija i sigurnija kada se plasira oko pacijenta i tada se može skoro potpuno eliminisati gubitak metaboličke toplote. Metabolička toplota će povećati unutrašnju temperaturu tela za otprilike 1 °C/h kada se eliminiše gubitak toplote preko kože.

Najuobičajeniji perianestetički zagrevajući sistem je uduvanje toplog vazduha (*forced air-warming system*). Najbolji sistemi koji uduvavaju vazduh kompletno eliminišu gubitak toplote sa površine kože (43). Ovaj sistem obično održava normotermiju čak i kod operacija koje duže traju (37). Takođe povećanjem unutrašnje temperature intraoperativno i postoperativno smanjuje incidencu postanestetičkog drhtanja i diskomfor (1).

Održavanje perioperativne normotermije, u novije vreme, bazira se na principu prevencije. Uočeno je da intravenska infuzija mešavine aminokiselina započeta pre i nastavljena za vreme anestezije stimulira metaboličku proizvodnju toplote petostruko u poređenju sa termogenim efektom aminokiselina datih kod neanesteziranih osoba. Ova termogeneza dovodi do povećanja telesne temperature koje nastaje predominantno iz ekstra-splanhničke cirkulacije, najverovatnije skeletnih mišića bez dodatne aktivacije simpatikusa (44,45). Povećanje temperature je postignuto ne samo povećanjem ne-drhtajuće termogeneze, već takođe sa vazokonstrikcijom koja smanjuje gubitak toplote preko kože (45,46). Mehanizmi kojima aminokiseline dovode do povećanja produkcije toplote nisu kompletno razjašnjeni (47).

Jedna hipoteza je da kod neanesteziranih osoba dolazi do centralne inhibicije oksidativnog metabolizma u odgovoru na nutritijente kada unutrašnja temperatura premaši određenu tačku (*set-point*) temperature. Sprovedene su studije u kojima je ustanovljeno da aminokiseline date u budnom stanju dovode do povećanja produkcije toplote u organizmu za 30-40%. Druge studije su pokazale da u uslovima primene aminokiselina dolazi do povećane potrošnje kiseonika, odnosno smanjenja hipotermije metaboličkom aktivnošću (endogena termogeneza) (48, 49). Opšta anestezija može suprimirati ovaj inhibicioni efekat, te tako indirektno dozvoliti termogeni efekat kada su aminokiseline prisutne u telu (50). Ova hipoteza je potvrđena

zapažanjem da je termogeni efekat oralno uzetih aminokiselina povećan kod kvadriplegičnih pacijenata kod kojih je prekinuta neuralna veza između centralnih termosenzora i periferije (51). To ukazuje na to da se nutritivna stimulacija proizvodnje toplote događa u perifernim tkivima. Indukcija termogeneze aminokiselinama u kombinaciji sa povećanim sistemskim otporom može biti potencijalno opasna kod pacijenata sa rizikom od miokardne ishemije (52).

Infuzija aminokiselina stimuliše proizvodnju toplote u skeletnim mišićima i tako ublažava hipotermiju indukovanu anestezijom (53). Noviji rezultati pilot ispitivanja termogeneze kod pacijenata kod kojih je izvođena procedura kolorektalnih ekscizija ukazuju da nutritivna podrška u perioperativnom periodu može pozitivno uticati na smanjenje hipotermije (54). Ovo dodatno stvaranje energije iz proteina i aminokiselina dovodi do toga da u ranom postoperativnom periodu pacijenti bivaju normotermični, bez pojave drhtavice, što znatno smanjuje broj komplikacija i dužinu boravka u bolnici. Bilans proteina se bolje uspostavlja ukoliko se infuzija aminokiselina daje intraoperativno, što može smanjiti gubitak proteina iz skeletnih mišića za sintezu proteina koji su neophodni u procesu zarastanja rane, čime je očuvana funkcija mišića u neposrednom postoperativnom periodu.

1.4. HORMONSKI I BIOHEMIJSKI ODGOVOR NA HIRURŠKI STRES

Hirurške procedure prouzrokuju složeni stresni odgovor koji je obeležen neurohumoralnim, imunološkim i metaboličkim promenama. Hipotalamus prima aferentne neuralne i humoralne signale iz oštećenog područja i integriše ove unesene podatke određujući adekvatan odgovor, koji uključuje pituitarnu i simpatičku stimulaciju. Veličina ovog stresnog odgovora zavisi od različitih faktora kao što su: jačina i trajanje hirurške traume, dob pacijenata, intraoperativni gubitak krvi, postoperativni bol, anesteziološke metode i hirurška tehnika.

Premda hirurški stresni odgovor predstavlja zaštitni mehanizam, stres prouzrokuje promene u postoperativnoj funkciji organa koje takođe mogu biti uključene u nastajane perioperativnih komplikacija (55). Stresni odgovor i pacijentov dalji put oporavka mogu modifikovati preoperativna nutritivna podrška, prisustvo ili odsustvo peritonitisa, intraoperativna upotreba anestetika i anestezioloških tehnika, perioperativna upotreba lekova kao što su β -blokatori ili α agonisti i postoperativna analgezija. Hirurški faktori koji utiču na stresni odgovor za vreme

kolorektalne hirurgije su trajanje hirurške procedure i otvorena hirurgija, gubitak krvi i potreba za transfuzijom. Hirurška trauma izaziva neuroendokrinološke, hematološke i imunske promene, odnosno neuroendokrine i metaboličke odgovore aktivacijom simpatičkog i somatskog nervnog sistema. Bol, somatski i visceralni, je najveći aferentni put za stresni odgovor. Eferentni put ovog odgovora uključuje aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i oslobađanje neuroendokrinih hormona. Dolazi do povećane koncentracije cirkulišućeg noradrenalina i adrenalina. Promene u endokrinoj funkciji uključuju sekreciju kataboličkih hormona sa supresijom anaboličkih hormona. Javlja se povećana sekrecija kompleksa adenokortikotropnog hormona, renin-angiotenzin-aldosteron kompleksa i vazopresina. Pankreatična sekrecija glukagona takođe je povećana i insulinski odgovor je poremećen. Nastajanje hipermetaboličkog statusa sa gubitkom mišićnog tkiva, lipolizom i hiperglikemijom je efekat povećanja nivoa kataboličkih hormona. Druge promene uključuju modifikaciju u koagulatorno-fibrinolitičkom sistemu naročito koagulaciji i trombozi, imunosupresiji sa povećanim rizikom od pojave infekcije. Aktivira se opasan biološki kaskadni sistem oslobađanja citokina, komplementa, azotnog oksida, metabolita arahidonske kiseline i slobodnih kiseoničkih radikala (56). Preteran stresni odgovor može biti udružen sa postoperativnom disfunkcijom creva, malaksalošću, odgođenim zarastanjem rane, komplikacijama nastalim usled infekcije rane, popuštanja anastomoze, kao i kardiopulmonalnim komplikacijama (55).

Odgovor na hirurški stres je posledica ćelijskih i organskih sistemskih povreda, tkivnog oštećenja i nocioceptivne stimulacije koji utiču na endokrine i metaboličke procese. Dokazano je da spoljašnji i unutrašnji stres (preoperativna uznemirenost, zabrinutost, tkivno oštećenje, anestetički lekovi) udruženi sa hirurškim radom aktiviraju hipotalamično-pituitarnu-adrenalnu osovinu i da to igra ključnu ulogu u odgovoru na stres. Centralni nervni sistem, hipotalamično-pituitarna-adrenalna osovina i periferni autonomni nervni sistem uključeni su u stresni odgovor. Kada su pacijenti izloženi hirurškom stresu, kao odgovor na stres, endokrini sistem luči različite hormone, kao što su kortizol i kateholamini. Ovi hormoni nadalje aktiviraju imuni sistem koji oslobađa citokine i dalje aktivira akutno-faznu reakciju. Citokini kao što je interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), faktor nekroze tumora- α (TNF- α) oslobađaju se kao proizvodi hirurškog oštećenja tkiva, anestezije, simpatičke aktivacije i fizikosocijalnog stresa. Multifunkcionalni citokin IL-6 je najveći stimulator reakcije akutne

faze, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i druge proteine jetre. Ovaj komplikovani odgovor je namenjen zaštiti organizma stvaranjem inflamatornog stanja koji deluje zaštitno i pospešuje ozdravljenje (57).

Svaka kontinuirana stimulacija stresnog odgovora može voditi smanjenju kardijalne funkcije, smanjenju imunskog odgovora na infekciju, odgađanju zarastanja rane i uopšte gubitku energetske zaliha neophodnih za ozdravljenje (58). Neuravnoteženost između proinflammatoryh i antiinflammatoryh citokina uzrokuje imunosupresiju. Uspostavljanje adekvatnog lanca između funkcije proinflammatoryh i antiinflammatoryh imunskih ćelija ključno je u smanjenju hirurškog stresa. Perioperativna hipotermija dodatno povećava hirurški stres i povećava rizik od nastanka postoperativne infekcije (57). Infekcija hirurške rane se javlja kao komplikacija u 10% abdominalnih hirurških procedura. Hipotermija može na dva načina negativno uticati na imunski sistem: smanjenjem perifernog protoka krvi (vazokonstrikcija) i oštećenjem imunskog sistema (59).

Kateholamini su hormoni koji nastaju u hromofilnim ćelijama srži nadbubrežnih žlezda, a izlučuju se i kao neurotransmiteri na krajevima simpatičkih nerava. Derivati su aminokiseline tirozina. U ljudskom telu najzastupljeniji su adrenalin, noradrenalin i dopamin koji se formiraju iz fenilalanina i tirozina. Stimulacija simpatičkih nerava koji inervišu srž nadbubrežnih žlezda izaziva lučenje velikih količina adrenalina i noradrenalina u krvotok. Ta dva hormona se krvlju prenose u sva tkiva organizma. U proseku oko 80% sekrecije čini adrenalin, a 20% noradrenalin. Efekat ovih hormona na pojedine organe traje 2 do 4 minuta (60).

Kateholamini povećavaju promet materija, obezbeđuju glikogenolizu u jetri i poprečnoprugastim mišićima, povećavaju koncentraciju slobodnih masnih kiselina u plazmi. Kada je organizam izložen hladnoći ili umerenoj hipotermiji, lučenje kateholamina se povećava. U plazmi raste nivo noradrenalina u skladu sa aktivnošću simpatičkog nervnog sistema. Takođe slično raste i nivo adrenalina sa relativno manjom adrenomedularnom hormonskom aktivnošću (61). Umerena hipotermija takođe povećava antekubitalni venski nivo noradrenalina, ali ne i adrenalina (62). Nivoi noradrenalina i adrenalina u arterijskoj krvi su povećani sa većim odgovorom noradrenalina. Za održavanje telesne temperature odgovoran je simpatikus sa kutanovenskom vazokonstrikcijom, piloerekcijom i drhtanjem. Kada padne unutrašnja telesna temperatura, oslobađa se adrenalin. Veća količina cirkulišućeg adrenalina

doprinosi povećanom stvaranju metaboličke toplote, što je udruženo sa iskustvenim izbegavanjem hladnoće (kretanje). Uz to se dodatno oslobađa noradrenalin iz simpatičkih nervnih završetaka (63, 64). U uslovima stresa ili fizičke traume lučenje kateholamina je višestruko povećano (61).

Usled stresne reakcije dolazi do lučenja adrenalina iz srži nadbubrežne žlezde. Takođe ga luče i adrenergički postganglijski simpatički neuroni (65). Autonomni nervni završeci stimulišu efektorne organe. Adrenalin putem krvi dolazi gotovo do svih organa gde se vezuje za visokospecifične receptore efektornih ćelija. Postoje dve glavne vrste adrenergičkih receptora: alfa (α) i beta (β) receptori. Adrenalin nadražuje obe vrste receptora približno podjednako. Dejstvo adrenalina na različite efektorne organe zavisi od vrste receptora u organima. Dejstvom na β 1 receptore ubrzava se rad srca i povećava se snaga srca, povećava se koncentracija glukoze u krvi i razgradnja masti – lipoliza. Dejstvom na β 2 receptore događa se vazodilatacija krvnih sudova srca, mozga, širenje bronha – bronhodilatacija, stvaranje toplote, relaksacija creva, relaksacija materice, relaksacija zida bešike i glikogenoliza. Dejstvom na α receptore događa se vazokonstrikcija (suženje krvnih sudova perifernog tkiva), proširenje zenica, relaksacija creva, kontrakcija intestinalnih sfinktera, kontrakcija pilomotorne te kontrakcija bešike.

Pod dejstvom adrenalina dolazi do preraspodele krvi u organizmu. Adrenalin izaziva blago suženje krvnih sudova u mišićima. S obzirom na to da krvni sudovi mišića čine veći deo svih sudova u telu, adrenalin u manjoj meri povećava arterijski pritisak, ali više povećava minutni volumen srca.

Adrenalin koji se luči iz srži nadbubrežnih žlezda može povećati metabolizam i za 100% iznad normalnih vrednosti. Povećava intenzitet i drugih metaboličkih aktivnosti: glikogenolizu u jetri i mišićima, te otpuštanje glukoze u krv. Nivo adrenalina usled hormonalne aktivnosti srži nadbubrežne žlezde je uglavnom odgovor na hipoglikemiju, hemoragičnu hipotenziju, asfiksiju, emocionalni distres i šok. U uslovima kada je organizam izložen hladnoći ili umerenoj hipotermiji, u plazmi raste nivo adrenalina zbog umereno povećane adrenomedularne hormonske aktivnosti (61,62). Normalna koncentracija adrenalina u plazmi čoveka iznosi oko 0,8 μ g/L. Čovek dnevno izluči oko 11,5 μ g/L adrenalina (60).

Usled stresne reakcije dolazi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema i lučenja noradrenalina. Sinteza noradrenalina počinje u aksoplazmi nervnih završetaka adrenergičkih nervnih vlakana, a završava se u sekretornim vezikulama. Iz tirozina hidroksilacijom nastaje DOPA, iz DOPA dekarboksilacijom dopamin. Zatim dolazi do transporta dopamina u vezikule, a hidroksilacijom iz dopamina nastaje noradrenalin. U srži nadbubrežne žlezde, procesom metilacije, transformiše se 80% noradrenalina u adrenalin.

Nakon što se izluči iz nervnih završetaka, noradrenalin se sa mesta lučenja uklanja na tri načina: 50 do 80% reapsorpcijom u same adrenargičke nervne završetke procesom aktivnog transporta; difuzijom od nervnih završetaka u okolne tečnosti, a odatle u krv. Male količine se razgrade tkivnim enzimima. Noradrenalin koji se luči direktno u tkivo ostaje aktivan samo nekoliko sekundi. Onaj koji se luči iz srži nadbubrežne žlezde u krv ostaje aktivan dok ne difunduje u tkiva gde ga katehol-O-metil transferaza razgrađuje, a to se događa uglavnom u jetri. U krvi je aktivan 10-30 sekundi (65).

Noradrenalin je glavni neurotransmiter postganglijskih neurona simpatičkog sistema. Noradrenalin koji luče autonomni nervni završeci stimuliše efektorne organe tako što se vezuje za visoko specifične receptore efektornih ćelija. Uglavnom nadražuje alfa receptore, ali u manjoj meri i beta receptore. Noradrenalin dovodi do: aktivacije moždanih struktura i usmeravanja pažnje, ubrzanja rada i povećanja snage srca (β 1), vazokonstrikcije krvnih sudova perifernog tkiva (α 1), midrijaze, inhibicije rada creva i bešike i pojačanja tonusa mišića sfinktera. Učestvuje u regulaciji sna i raspoloženja.

U uslovima kada je organizam izložen hladnoći ili umerenoj hipotermiji u plazmi raste nivo noradrenalina u skladu sa aktinosti simpatičkog nervnog sistema. Simpatikus je posredstvom vazokonstrikcije u koži, piloerekcijom i drhtanjem odgovoran za održavanje telesne temperature. U hipotermiji se dodatno oslobađa noradrenalin iz simpatičkih nervnih završetaka (63,64). Kada je organizam izložen hladnoći, nivo noradrenalina dovodi do povećane aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, što igra ključnu ulogu u odgovarajućoj distribuciji volumena krvi i homeostazi krvnog pritiska (dopreme krvi u mozak) (61).

Čak i kod pacijenata koji su pretrpeli veoma umerenu intraoperativnu hipotermiju ($35,3 \pm 0,1$ °C), uočena je povećana koncentracija noradrenalina postoperativno, kao i vrednost krvnog

pritiska u poređenju sa normotermičkim pacijentima (66). Normalna koncentracija noradrenalina u plazmi iznosi oko 0,1 µg/L. Dnevno se izluči oko 29 µg/L (60).

Za vreme hipotermije događaju se hormonske promene. Inicijalno je promenjena sekrecija steroida, pa može doći do steroidne supresije. Produkcija tiroksina je smanjena sa odgovarajućim smanjenjem oslobađanja tiro-stimulirajućeg hormona (TSH). Oslobađanje inhibicije i smanjenje aktivnosti insulina, dodatno smanjen renalni gubitak glukoze i povećana sekrecija kateholamina rezultira hiperglikemijom. Hiperglikemija se viđa kod 40% pacijenata. Za vreme zagrevanja može doći do ozbiljne hipoglikemije sa oštećenjem mozga (8).

Kortizol je C21 kortikosteroid sa glukokortikoidnim i mineralokortikoidnim delovanjem koji luči zona fascikulata kore nadbubrežne žlezde (67). Oko 95% glukokortikoidne aktivnosti hormona kore nadbubrežne žlezde otpada na kortizol. Hirurške procedure su povezane sa naglom sekrecijom adrenokortikotropina (ACTH) iz adenohipofize kao odgovor na kortikotropni oslobađajući hormon (CRH) iz hipotalamusa. Arginin vazopresin (AVP) takođe igra važnu ulogu u kontroli sekrecije ACTH za vreme stresa. Ipak, lučenje najvećim delom kontroliše hipotalamo-hipofizna osovina preko adrenokortikotropnog hormona (ACTH). ACTH deluje na nadbubrežnu žlezdu i stimuliše lučenje kortizola. Negativnom povratnom spregom kortizol normalno prevenira buduću povećanu produkciju CRH ili ACTH. Za vreme hirurške procedure ovaj pituitarni adrenokortikalni „feedback“ mehanizam nije dugo efikasan, tako se koncentracije oba hormona povećavaju simultano (68). Kao odgovor na hiruršku stimulaciju koncentracija kortizola naglo raste i ostaje povećana vrijabilno vreme nakon hirurgije. Normalna endogena produkcija kortizola je između 25 i 30 mg/dan, ali količina sekrecije koja sledi „velike“ hirurške intervencije, kao što su abdominalne ili torakalne operacije, je između 75 i 100 mg prvih 4-6 dana. Manje hirurške procedure, kao što je hernioplastika indukuju lučenje kortizola manje od 50 mg u prvih 24 sata. Magnituda i trajanje kortizolskog odgovora odražava jačinu hirurške traume tako dobro kao i pojavu postoperativnih komplikacija. Vrednosti koje su veće od 1500 nmol/L nisu neuobičajene (69, 70).

Oko 90 do 95% kortizola vezuje se u plazmi za proteine, posebno za kortizol vezujući globulin ili transkortin, a nešto manje i za albumine. Ovako veliki procenat vezanog oblika kortizola usporava njegovo uklanjanje iz plazme (poluživot od 60 do 90) minuta.

Kortizol učestvuje u odgovoru organizma na stres i infekciju. Ima kompleksan uticaj na metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina (71). Dovodi do povećanja koncentracije glukoze u krvi stimulirajući katabolizam proteina i pomaže glukoneogenezu u jetri i bubrezima iz mobilisanih masnih kiselina. Kortizol mobilise aminokiseline iz ekstrahepatičnih tkiva, uglavnom iz mišića. Jetra iskorišćava prisustvo viška aminokiselina u plazmi za proces glukoneogeneze i tako podstiče sintezu glukoze. Pojačana glukoneogeneza povećava glikogenske zalihe u ćelijama jetre.

Kortizol umereno smanjuje iskorišćavanje glukoze u ćelijama. Smanjuje periferno iskorišćenje glukoze anti-insulinskim efektom. Izlučuje se kod psihičkog i fizičkog stresa kao odgovor na lučenje adenokortikotropnog hormona (ACTH) (60). Glukokortikoidi inhibiraju stvaranje neutrofila i monocitnih makrofaga u zoni inflamacije (72,73). Opisana je i dobra antiinflamatorna aktivnost, pošto glukokortikoidi učestvuju kao medijatori u smanjenoj produkciji inflamatornih medijatora, kao što su leukotrieni i prostaglandini. Dodatno, proizvodnja i aktivacija interleukina-6 su inhibirani sa ACTH i kortizolom. Kortizol može igrati integralnu ulogu kao hormonski odgovor na stres indukovano hladnoćom (74). Oslobođanje kortizola je kontrolisano hipotalamo-pituitarno-adrenalnim sistemom u koji je uključen kortikotropni rilizing hormon i adrenokortikotropni hormon. Aferentna bolna stimulacija koja je trigger ovog odgovora je oslabljena narkoticima (ili regionalnom kondukcijom blokadom) (75). Koncentracija kortizola u krvi je oko 120 µg/L (60).

Insulin je polipeptidni hormon, male molekulske mase, koji se sastoji od dva nerazgranata lanca aminokiselina (jedan sadrži 21 aminokiselinu, a drugi 30 aminokiselina) koji su disulfidnim vezama vezani jedan za drugi. Sintetizira se u β-ćelijama pankreasa kao odgovor na porast nivoa glukoze u plazmi. Insulin je ključni anabolički hormon i normalno se oslobađa nakon uzimanja hrane, kada poraste koncentracija glukoze i aminokiselina u krvi (68). Luči se direktno u krv. Pokreće multiple metaboličke promene uspostavljajući glukoznu homeostazu. Insulin pomaže preuzimanje glukoze u mišiće, jetru i masna tkiva i njenu konverziju u glikogen i trigliceride. Za inhibiciju glikogenolize u jetri i glukoneogeneze u jetri i bubrezima potrebne su veće koncentracije insulina od ovih koje su medijatori perifernog delovanja. Insulin se veže za specifični membranski glikoprotein svake ćelije. Insulinski receptori izraženi su u mnogim regionima mozga, uključujući hipotalamus, korteks i hipokampus.

Kada se insulin izluči u krv, on cirkuliše u slobodnom obliku (nevezan). Poluživot u plazmi mu je samo oko 6 minuta, tako da se iz cirkulacije uklanja unutar 10 do 15 minuta. Izuzev dela insulina koji se veže za receptore u ciljnim ćelijama, ostali deo se razgrađuje pomoću enzima insulinaze uglavnom u jetri, zatim u manjoj količini u bubrezima i mišićima, a neznatno u drugim tkivima. Ova brza razgradnja veoma je važna, zato što je za kontrolnu funkciju insulina podjednako važno da se brzo isključi iz akcije kao i da se brzo uključi (76). Utiče na metabolizam ugljenih hidrata, masti i belančevina.

Odmah nakon obroka bogatog ugljenim hidratima, glukoza se apsorbuje u krv i uzrokuje naglu sekreciju insulina. Insulin dovodi do brzog preuzimanja, deponovanja i iskorišćavanja glukoze u gotovo svim tkivima organizma, a naročito u mišićima, masnom tkivu i jetri. Tokom većeg dela dana mišićno tkivo se snabdeva energijom iz masnih kiselina, a ne iz glukoze jer je membrana mišića koji miruje gotovo nepropusna za glukozu, izuzev onda kada je prisutan insulin. Postoje dva stanja kada mišići iskorišćavaju velike količine glukoze za osobađanje energije: intenzivan mišićni rad (za iskorišćavanje glukoze u ovom slučaju nisu potrebne velike količine insulina jer mišić postaje veoma propustan za glukozu usled samog procesa kontrakcije) i nekoliko sati nakon obroka (tada je koncentracija glukoze u krvi velika, a pankreas luči velike količine insulina). U mozgu insulin ne deluje na uzimanje i iskorišćavanje glukoze. Membrane moždanih ćelija propusne su za glukozu i bez posredovanja insulina.

Delovanje insulina na metabolizam masti, gledano dugoročno, možda je i važnije od delovanja na ugljene hidrate. Dugoročne posledice nestašice insulina uzrokuju izraženu aterosklerozu, što može uzrokovati: srčani napad, moždani udar i druge vaskularne krize. Višak insulina deluje na sintezu i deponovanje masti. Insulin podstiče sintezu masnih kiselina koja se najvećim delom odvija u jetri, a potom se masne kiseline transportuju do masnih ćelija u kojima se uskladište. Manjim delom se sinteza masnih kiselina događa u samim masnim ćelijama. Kada nema insulina svi oblici katabolizma masti su pojačani.

Insulin deluje na sintezu i deponovanje proteina. Insulin povećava aktivni transport mnogih aminokiselina u ćelije (naročito valina, leucina, izoleucina, tirozina i fenil-alanina). Povećava stvaranje proteina i sprečava njihovu razgradnju. Kada nema insulina, deponovanje proteina se

potpuno obustavi, pojača se katabolizam, zaustavi se sinteza proteina, a velike količine aminokiselina se izbacuju u plazmu.

Sekreciju insulina kontrolišu koncentracija glukoze u krvi, aminokiseline i gastrointestinalni hormoni. Glukoza je najvažniji stimulator sinteze insulina. Hiperglikemički odgovor, kao odgovor na hirurški stres karakterizira poremećaj insulinske sekrecije usled stimulacije glukozom, pa imamo hiperglikemiju (77). Ovo je delimično uzrokovano inhibicijom $\alpha 2$ adrenergičkih receptora sekretornih β -ćelija i takođe insulinskom rezistencijom, gde normalne ili čak povećane koncentracije insulina proizvode subnormalan biološki odgovor. Nije jasan precizan mehanizam nastanka insulinske rezistencije koji prati hiruršku intervenciju.

Prolaktin (PRL) luči adenohipofiza. Povećana koncentracija β -endorfina za vreme hirurških procedura odražava se na sekreciju adenohipofize. Sekrecija prolaktina je pod toničkom inhibitornom kontrolom putem prolaktin-oslobađajućeg inhibitornog faktora (dopamina). Povećanje sekrecije prolaktina nastaje oslobađanjem inhibitorne kontrole. Fiziološki efekat povećane sekrecije oba hormona je nepoznat, ali mogu menjati imunsku funkciju (67). Hipotalamus ima ključnu ulogu u kontroli lučenja prolaktina i to tako da ga uglavnom inhibiše. Tako bilo kakvo oštećenje hipotalamusa ili blokada hipotalamo-hipofiznog sistema povećava sekreciju prolaktina uz istovremeno smanjenu sekreciju drugih hormona adenohipofize. Dopamin iz nukleusa arkuatusa hipotalamusa može i deseterostruko da umanja lučenje prolaktina (78). Primarna uloga ovog hormona je u procesu laktacije. Zajedno sa drugim hormonima (estrogen, progesteron, insulin, kortizol) učestvuje u regulaciji rasta i razvoja mlečnih žlezda u trudnoći. Prolaktin utiče na ponašanje, a kod ljudi hiperprolaktinemiju prati anksioznost i depresija. Normalna koncentracija PRL u serumu je oko 5-10 ng/mL (78).

Nakon hirurških procedura koncentracije testosterona su smanjene nekoliko dana (79). Značajnost ovih promena je neizvesna, ali smanjena sekrecija testosterona je još jedan primer oštećenja sekrecije anaboličkih hormona.

Testosteron je steroid koji se sintetiše iz holesterola. Takođe se sintetiše i u kori nadbubrežnih žlezda. Lučenje testosterona počinje za vreme intrauterinog života fetusa, naglo raste od puberteta pa do četrdesete godine života, posle čega naglo opada (80). Dnevno čovek izluči

oko 4-9 mg testosterona. U plazmi se ovaj hormon vezuje za specifične proteine (97% se veže labavom vezom za albumine ili čvrstom vezom za β globulin), a ima ga i u slobodnom obliku. U tom obliku testosteron cirkuliše u krvi oko 30 minuta do nekoliko sati. Za to vreme se prenosi do tkiva ili se razgrađuje u neaktivne produkte koji se potom izlučuju. Testosteron koji se veže za tkiva brzo se konvertuje većinom u jetri u androsteron i dihidroepiandrosteron i istovremeno se konjuguje bilo u glukuronide ili sulfate. Oni se izlučuju ili putem žuči u creva ili bubrezima u urin (81).

Koncentracija testosterona u plazmi iznosi oko 0,6 $\mu\text{g}/100\text{mL}$, a kod žena 0,1 $\mu\text{g}/100\text{mL}$. Testosteron ima uticaja na opšti promet materija, povećava bazalni metabolizam, ubrzava rast kostiju, stimuliše eritropoezu i deluje na promet vode i elektrolita (80). Nakon hirurških procedura koncentracija testosterona opada nekoliko dana, dok je koncentracija LH pokazuje nestalne promene (82).

Štitna žlezda je jedna od najvećih endokrinih žlezda. Luči dva važna hormona: tiroksin (T4) koji luči štitnjača i trijodtironin (T3) koji nastaje većim delom (80%) procesom periferne ekstratiroidne dejodinacije, a manjim delom lučenjem iz štitnjače. Tireoidni hormoni stimuliraju potrošnju kiseonika u metaboličkim aktivnostima tkiva u telu, naročito u mozgu, slezini i adenohipofizi (67). Čelije vrlo brzo (naglo) preuzimaju glukozu, povećavaju glikolizu i glukoneogenezu, i povećavaju absorpciju ugljenih hidrata iz creva i tako povećavaju metaboličku aktivnost. Hormoni štitne žlezde imaju krucijalnu ulogu u regulaciji miokardne funkcije, plućne ventilacije, energetske homeostaze, vaskularnog tonusa, bilansa vode i elektrolita i normalne funkcije centralnog nervnog sistema (83). Oba hormona podstiču metaboličke procese u telu. Potpuni nedostatak hormona štitne žlezde izaziva smanjenje bazalnog metabolizma za 40 do 50% ispod normalne vrednosti, a preterano lučenje može povećati intenzitet bazalnog metabolizma za 60 do 100%. Kod pacijenata koji imaju hipotireozu potrebne su preventivne mere protiv intraoperativne hipotermije (84).

Radom štitne žlezde upravljaju hipotalamus i hipofiza, ali i sama štitna žlezda. Sekrecija hormona štitne žlezde regulisana je sistemom povratnih veza: *tireoliberin (TRH-thyreotropin releasing hormone)* iz hipotalamusa postiže sekreciju tireotropina (*TRH-thireotropin releasing hormone*) u prednjem režnju hipofize koji portalnim krvotokom dolazi u tireotropne čelije adenohipofize, gde se veže na receptore za TRH i izaziva lučenje i stvaranje tireostimulišućeg

hormona (TSH). Lučenje tireotropina i tireoliberina kontrolišu T4 i T3 negativnom povratnom spregom. Tireotropin se luči na neurogene podražaje, pri izlaganju hladnoći, te na nadražaj α -adrenergičkim kateholaminima i arginin-vazopresinom.

Tiroidna žlezda ima veoma važnu ulogu u termoregulaciji i endokrinom odgovoru na stres (85). Za vreme hipotermije povećana je produkcija tiroksina srazmerno povećanom oslobađanju TSH (86). Tiroidna osovina je osobito važna zato što ima ulogu u termoregulaciji i u endokrinom odgovoru na stres.

Endokrina reakcija na stres je nespecifičan raznolik, odgovor ovisan od jačine traume ili nastalog stanja sa posledicama praktički na sve organske sisteme. Tiroidni hormoni su uključeni u brojne metaboličke i imunske promene koje štetno deluju na tok bolesti kritično obolelih: metabolizam proteina, kardiovaskularne promene i osetljivost na infekcije. Odgovor tiroideje u netireoidnim bolestima je poznat kao „nizak trijodtironin (T3)“ i „nizak tiroksin (T4)“ (87). Niska vrednost T3 je praćena niskim nivom umupnog i slobodnog T3 i normalnom koncentracijom TSH. Kod kritično obolelih nađena je niska vrednost T4 (može biti prognostička vrednost). U hipotermiji se aktivira tireoidni sistem, niska vrednost T3 predstavlja fiziološki odgovor na stres pokrećući smanjenje katabolizma. Povećane koncentracije tireoidnih hormona mogu biti štetne (88). Promene u metabolizmu tireoidnih hormona mogu dovesti do adaptivnog odgovora što limitira povećanje intenziteta metabolizma i pojavu povećanja simpatičke aktivnosti (89).

Tireotropin ili tireostimulišući hormon luči se iz adenohipofize i pospešuje proizvodnju i lučenje tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) iz štitne žlezde. Nivo TSH snižavaju stres, groznica, malnutricija, kortikosteroidi i dopamin. Povećane vrednosti TSH su nađene kod dobrovoljaca koji su bili potpuno obučeni, a izloženi temperaturi od 4°C u periodu od dva sata (90). Slični rezultati su nađeni kod ljudi koji su živeli 7 dana na temperaturi od -30°C (91). Koncentracija TSH je povišena za vreme hirurške intervencije ili neposredno posle nje, ali ovaj efekat nije trajan (67).

Glukoza u krvi se kod zdravih osoba kontroliše u vrlo uskim granicama. Normalna koncentracija glukoze u perifernoj venskoj krvi je 3,9-6,1 mol/L. U arterijskoj krvi je nivo glukoze u plazmi veći nego u venskoj (92). Ova koncentracija se povećava na 6,6 do 7,7

mmol/L za vreme prvog sata posle obroka. Unutar dva sata posle apsorpcije ugljenih hidrata glukoza se vraća na kontrolni nivo. Nivo glukoze u krvi ujutro pre obroka obezbeđuje jetra procesom glikoneogeneze (92).

Regulacija glukoze u krvi je važna iz više razloga. Najvažniji izvor energije u ljudskom organizmu su ugljeni hidrati. Glukoza je glavni izvor energije za normalnu funkciju mozga. Moždanim ćelijama nije potreban insulin za iskorištavanje šećera. Glukoza je jedini nutritijent koji mogu koristiti u dovoljnim količinama retina i germinativni epitel gonada. Glukoza je važna za normalan metabolizam masti i proteina u organizmu. U organizmu glukozu nalazimo u krvi ili u obliku glikogena deponovanu u tkivima.

Takođe je važno da koncentracija glukoze u krvi ne poraste suviše visoko. Ako koncentracija glukoze u krvi poraste do ekscesnih vrednosti, može izazvati značajnu ćelijsku dehidraciju, gubitak glukoze urinom, što može uzrokovati gubitak tečnosti i elektrolita u telu. Dugotrajno povećanje glukoze u krvi može izazvati oštećenje mnogih tkiva, a naročito krvnih sudova što vodi povećanom riziku za nastanak infarkta miokarda, moždanog udara, teške bubrežne insuficijencije i slepila.

Hiperglikemija je najvažnija karakteristika metaboličkog odgovora na hirurški stres i nastaje kao rezultat povećane proizvodnje glukoze i smanjenja preuzimanja glukoze na periferiji. Ovo je olakšano kateholaminima i kortizolom koji pospešuju glikogenolizu i glukoneogenezu (67). Povećanje glukoze u krvi je proporcionalno intenzitetu hirurške traume. Na primer, hirurgija katarakte u opštoj anesteziji uzrokuje malo povećanje glukoze, oko 0,5 do 1 mmol/L (93).

Kod kardiohirurških operacija registrovana je mnogo veća hiperglikemija. Hiperglikemični odgovor je pojačan jatrogenim delovanjem infuzije glukoze ili produkata krvi. Obično mehanizmi koji regulišu proizvodnju glukoze i njenom preuzimanje bivaju neefikasni. Katabolički hormoni potpomažu proizvodnju glukoze, a preuzimanje glukoze je oštećeno na dva načina: inicijalno oštećena insulinska sekrecija koju prati insulinska rezistencija. Koncentracija glukoze veća od 12 mmol/L povećava gubitak vode i elektrolita, oštećuje ranu i anastomozu, te povećava mogućnost nastanka infekcije (94).

C-reaktivni protein (CRP) je protein plazme iz pentraksin familije. Prvi put je identifikovan 1931. godine. Učestvuje u urođenom imunitetu, reaktant je akutne faze, vezuje se za kapsulu pneumokoka, C1q preko koje aktivira komplement i deluje kao opsonin u interakcijama sa C1q receptorima fagocita (95). U akutnoj fazi (upala), količina CRP-a u krvi raste i do 50 000 puta (unutar 6-9 sati, a vrh dostigne nakon 48 sati). Do porasta CRP-a dolazi zbog povećane koncentracije interleukina IL-6. CRP se sintetizira u jetri i masnim ćelijama (96). Predstavlja visoko senzitivni marker sistemskih upala, oštećenja tkiva i infekcija kada dolazi do višestrukog povećanja njegovih serumskih vrednosti. Poznat je kao indikator infekcije ili inflamatornog stanja (97).

Normalne vrednosti CRP-a su do 10 mg/L. Ne postoji razlika između referentnih vrednosti za muškarce i žene, niti za životnu dob. Vrednosti CRP-a, u skladu sa ostalim laboratorijskim nalazima, mogu nas uputiti na virusnu infekciju (od 10-40 mg/L) ili bakterijsku infekciju (od 40-200 mg/L). Povišen nivo CRP-a je udružen sa limfopenijom (98,99). Ima radova koji kažu da kod pacijenata sa ezofagealnim karcinomom sam karcinom proizvodi C-reaktivni protein (100). Porast CRP-a oštećuje odgovor T limfocita kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom (101). Nivo preoperativnog C-reaktivnog proteina predskazuje učestalost postoperativnih komplikacija vezanih za infekciju kod pacijenata podvrgnutih kolorektalnoj hirurgiji (102).

Na osnovu dosadašnjih rezultata opisanih u literaturi, kao i na osnovu dugogodišnjeg iskustva tokom rada u hirurškoj sali, može se reći da je hipotermija redovna pojava prilikom dugotrajnijih hirurških intervencija. Hipotermija započinje odmah nakon uvoda u opštu endotrahealnu anesteziju i pojačava se sa dužinom trajanja operativnog zahvata. To doprinosi nastanku brojnih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija kao što su: izražen metabolički odgovor na stres, poremećaji srčanog ritma i ishemija miokarda, hipertenzija, drhtanje, krvarenje na mestu operativnog reza, infekcija rane, koagulopatija, produženo dejstvo anestetika i mišićnih relaksanata.

Još uvek postoji dilema koji je najefikasniji način intraoperativnog zagrevanja bolesnika. Nijedan metod se još uvek ne primenjuje rutinski.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu navedenih činjenica formulisana je sledeća **radna hipoteza**, kao i **ciljevi istraživanja**:

HIPOTEZA

Kod bolesnika podvrgnutih viščasovnoj ekstenzivnoj laparotomiji, hladnoći u operacionoj sali i poremećaju termoregulacije izazvanom anestheticima i mišićnim relaksantima, endogena i/ili egzogena stimulacija termogeneze znatno smanjuje pojavu postoperativne hipotermije i ublažava hormonski i kateholaminski odgovor organizma na stres u odnosu na bolesnike kod kojih ove metode nisu primenjene.

U cilju provere ove radne hipoteze definisani su sledeći:

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. U svim grupama pacijenata utvrditi postojanje intraoperativne i postoperativne hipotermije merenjem unutrašnje temperature i temperature kože.
2. Odrediti serumske koncentracije kateholamina (adrenalin, noradrenalin); hormona (kortizola, tireoidnih hormona, prolaktina, testosterona, insulina), glikemije i C-reaktivnog proteina iz uzorka venske krvi uzetog 90 minuta pre početka operacije, nakon uvida u anesteziju, 120 minuta po završetku hirurške intervencije, 24 časa nakon hirurške intervencije.

3. Utvrditi srčanu frekvencu i visinu krvnog pritiska i to u intraoperativnom i postoperativnom periodu na 10 minuta kod bolesnika sa prethodno normalnim srčanim ritmom i pritiskom.

3. ISPITANICI I METODE

ISPITANICI

Posle odobrenja Etičkog odbora VMA (18.05.2010.) i uz informisani pristanak pacijenta za učešće, u istraživanje je uključeno 60 pacijenata oba pola, starijih od 18 godina koji su planirani za ekstenzivne laparotomijske hirurške procedure koje traju duže od tri sata, a nemaju poremećaj srčanog ritma, hipertenziju i dijabetes melitus u anamnezi.

Ovaj prospektivni klinički ogled izveden je u periodu od 28.11.2011. do 30.09.2012. godine.

Metodom slučajnog izbora bolesnici su podeljeni u četiri jednake grupe (po 15 ispitanika).

- Prva (kontrolna) grupa ispitanika je podvrgnuta hirurškoj proceduri u standardnim uslovima bez dodatnih intervencija u pogledu termoregulacije.
- U drugoj grupi ispitanika je primenjena endogena stimulacija termogeneze rastvorom aminokiselina.
- Treća grupa ispitanika je podvrgnuta egzogenoj termogenezi specijalnim dušekom.
- Kod četvrte grupe ispitanika su primenjene obe metode stimulacije termogeneze.

OBELEŽJA POSMATRANJA

Kod pacijenata su praćeni sledeći parametri:

- Unutrašnja telesna temperatura merena je kontinuirano, ezofagealnom sondom plasiranom nakon uvoda u anesteziju, a beležena je svakih 10 minuta tokom trajanja operativnog zahvata, kao i 90 minuta po završetku operativnog zahvata.

- Temperatura kože merena je na četiri tačke, na svakih 10 minuta od momenta uvoda u anesteziju, pa do završetka operativnog zahvata,
- Srčana frekvenca, venska i arterijska tenzija praćene su kontinuiranim elektrokardiografskim monitoringom intraoperativno i u periodu od 90 minuta nakon završetka hirurške intervencije,
- Serumske koncentracije kateholamina (adrenalin, noradrenalin), hormona (kortizol, TSH, T4, T3, FT4, FT3, prolaktin, testosteron), zatim vrednosti glikemije, insulina i CRP-a određivane su iz uzorka venske krvi uzetog u tri navrata: 90 minuta pre početka operacije, nakon uvoda u anesteziju, 120 minuta po završetku hirurške intervencije, 24 časa nakon hirurške intervencije.

METODE

Klimatski uslovi u operacionoj sali (temperatura vazduha, relativna vlažnost vazduha, brzina strujanja vazduha) mereni su kontinuirano automatskim sistemom za monitoring AMI300 (Kimo Instruments, Francuska) i očitavani na svakih 10 minuta.

Pacijenti su u operacionu salu uvedeni bez odeće, pokriveni pamučnim čaršavom. Svi pacijenti su operisani u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Svi su bili premedicirani diazepamom (10 mg intramuskularno) jedan sat pre uvoda u anesteziju. Uvod u anesteziju je bio za sve pacijente isti: midazolam (0,05-0,15 mg/kg telesne mase), fentanil (2-6 µg/kg), propofol (1-2,5 mg/kg) i rokuronijum (0,6-1 mg/kg). Posle endotrahealne intubacije pacijenti su ventilirani volumenom kontrolisanom mehaničkom ventilacijom, sa respiratornim volumenom od 6-8 ml/kg telesne mase i respiratornom frekvencom kojom su se vrednosti endekspiratornog ugljen dioksida održavale u rasponu od 30-35 mmHg. Analgezija je održavana volatilnim anestetikom sevofluranom 2-4% (respiratorni volumen 6-8 ml/kg telesne mase), sa povremenim davanjem fentanila u bolus dozi od 25-50 µg. Mišićna relaksacija je održavana povremenim davanjem rokuronijuma u dozi 0,15 mg/kg telesne mase.

Srčani rad, sistolni i dijastolni pritisak u svih pacijenata praćen je kontinuiranim EKG monitoringom (Datex-Ohmeda General Electric Anaesthesia Monitor S/5 – Beaverton, SAD) i to tokom trajanja operacije i 90 minuta posle. Nakon uvoda u anesteziju plasiran je kateter u

radijalnu arteriju za kontinuirano merenje krvnog pritiska. Plasiran je centralni venski kateter u unutrašnju jugularnu venu preko koje je davan infuzioni rastvor aminokiselina.

Za merenje unutrašnje telesne temperature pre početka operacije, a nakon uvoda u anesteziju, plasirana je ezofagealna sonda 400 Series (Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp. Finland). Ezofagealna temperatura je merena kontinuirano, tokom i 90 minuta nakon operacije, a beležena je na svakih 10 minuta. Temperatura kože merena je na četiri tačke. Izbor tačaka diktiran je položajem pacijentovog tela tokom hirurške intervencije. Temperatura kože merena je na palcu desnog stopala, kažiprstu desne šake, gornjoj polovini desne butine i gornjoj polovini desne nadlaktice, automatskim sistemom za monitoring MP150 (Biopac Systems, Inc. SAD), uz korišćenje interfejs modula UIM100C, pojačivača SKT100C i termistora TSD202E. Promene temperature na tačkama na koži automatski su praćene i evidentirane u realnom vremenu i očitavane na displeju PC računara pomoću *ACQKnowledge*® softvera, na četiri kanala istovremeno, a beležene su na svakih 10 minuta. Srednja temperatura kože računata je kao prosečna vrednost izmerenih temperatura na sve četiri tačke u istom momentu.

Određivanje koncentracije glukoze, CRP i hormona vršeno je u Institutu za medicinsku biohemiju VMA. Uzorak pacijenata korišćen u analizi je serum i EDTA plazma (pri određivanju adrenalina i noradrenalina). Venepunkciju su vršili obučeni flebotomisti vakuum sistemom. Korišćene su plastične serumske eprivete sa gelom, zapremine 8,5 mL, proizvođača Becton Dickinson, kao i plastične epruvete sa EDTA aditivom, zapremine od 3 mL. Serumske epruvete sadrže aditiv koji pospešuje koagulaciju (clot activator) i gel koji se nakon centrifugiranja postavlja između krvnih elemenata i seruma. Krv je centrifugirana na 1300-2000 g 10 minuta na sobnoj temperaturi.

Određivanje glukoze u serumu pacijenata je vršeno na aparatu Dimension RxL Max proizvođača Siemens, enzimski, metodom heksokinaza glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza. U prisustvu adenzin-5-trifosfata i magnezijuma, heksokinaza katalizuje reakciju fosforilacije glukoze, pri čemu nastaju glukoza-6-fosfat (G-6-P) i adenzindifosfat (ADP). Stvoreni G-6-P se, pomoću enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G-6-PDG) oksiduje do 6-fosfoglukonata. Ova reakcija se odvija u prisustvu nikotinamid adenin dinukleotida (NAD), koji se redukuje do NADH. Za svaki molekul glukoze se jedan mol NAD redukuje do jednog mola NADH.

Apsorbanca NADH (glukoze) se određuje endpoint metodom, dihromatski (na talasnim dužinama od 340 i 383 nm).

Metoda određivanja CRP-a u ispitivanim uzorcima je turbidimetrija, PETIA (particle enhanced turbidimetric immunoassay technique) na aparatu Dimension RxL Max, proizvođača SIEMENS. Princip određivanja: reagens sadrži čestice prevučene (coated) antitelima na CRP (anti-CRP čestice: AtPR). Reagens (AtPR) sa C-reaktivnim proteinom iz uzorka dovodi do agregacije. Povećanje turbidimetrije (kao posledica agregacije) na 340 nm je proporcionalno koncentraciji CRP u uzorku. Referentna vrednost CRP-a je manja od 3 g/l.

Kvantitativno određivanje adrenalina i noradrenalina vršeno je manuelno, kompetitivnim ELISA testom, proizvođača LDN (Labor Diagnostika Nord). Kateholamini iz uzorka se estrahuju sa cis-diol-specifičnim afinitetnim gelom, acilovanjem i naknadnim enzimskim modifikovanjem. Antigen je vezan za čvrstu fazu mikrotitracione ploče. Za analizu su korišćeni EDTA plazma uzorci pacijenata. Referentne vrednosti za adrenalin iznose < 100 pg/ml, a za noradrenalin < 600 pg/ml.

Sledeći parametri: **kortizol, insulin, prolaktin, testosteron, TSH, T3, T4, FT3, FT4**, kao i u uzorcima pacijenata su određivani imunskom metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA), na aparatu Elecsys 2010, proizvođača Roche. ECLIA je tip luminiscencije (emisija vidljive svetlosti usled ekscitacije elektrona) gde ekscitacija predstavlja posledicu elektrohemijske reakcije tipa oksido-redukcije i odvija se između dve elektrohemijski aktivne supstance: rutenijum kompleksa i tripropilamina.

Endogena stimulacija termogeneze izvedena je tako što su pacijenti intraoperativno dobijali infuzioni rastvor aminokiselina (Aminosol®, Hemofarm) 15%, u dozi od 125 ml/h. Rastvor sadrži 18 aminokiselina, i to esencijalnih, semiesencijalnih i neesencijalnih.

Egzogena stimulacija termogeneze vršena je primenom specijalnog dušeka KANMED WarmCloud OT-600-001 (Kanmed AB, Bromma, Sweden). Ovaj električni medicinski uređaj se sastoji od dušeka sa toplim vazduhom koji se plasira ispod pacijenta. Temperatura i pritisak toplog vazduha kontrolisani su preko upravljačke jedinice smeštene ispod operacionog stola.

Kad se postigne potrební pritisak, vazduh nadalje cirkuliše ispod pacijenta u zatvorenom sistemu.

Kombinovanu termogenezu postigli smo simultanom primenom rastvora aminokiselina i egzogenim zagrevanjem specijalnim dušekom.

DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Istraživanje za sprovedeno kao klinički ogled.

NAČIN OBRADÉ PODATAKA

Pored uobičajenih parametara deksriptive statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, raspon i frekvencije pojave nekih obeležja), korišćeni su i drugi testovi iz domena analitičke statistike.

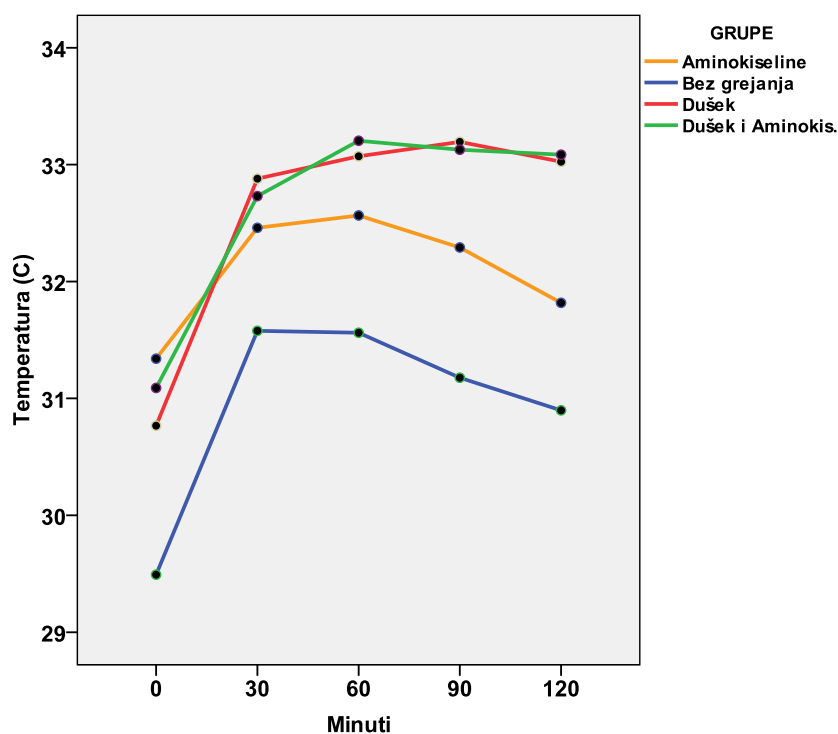
Normalnost raspodele podataka praćenih parametara proveravana je primenom Kolmogorov-Smirnov testa. Dizajn studije (više grupa, veći broj vremenskih tačaka u kojima su registrovani pojedinačni parametri), uslovio je da su u tzv. analitičkoj statistici korišćeni sledeći testovi: ANOVA za ponavljana merenja i Kruskal-Wallis test za poređenja između nezavisnih grupa. Naknadna *post hoc* analiza (između parova podataka), u zavisnosti od konkretnog prethodnog poređenja, vršena je primenom Bonferroni-jevog testa, Wilcoxon-ovog testa i Tukey-evog testa.

Minimalna statistička značajnost utvrđena je na nivou $p < 0,05$. Za statističku analizu korišćen je komercijalni statistički softver SPSS, verzija 18 (SAD).

4. REZULTATI

4.1. SREDNJA TEMPERATURA KOŽE

Na slici 4.1.1. i tabeli 4.1.1. prikazane su vrednosti srednje temperature kože u četiri ispitivane grupe u pet vremenskih intervala (0, 30, 60, 90 i 120 minuta).



Slika 4.1.1. Srednja temperatura kože po grupama u pet vremenskih intervala

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti srednje temperature kože u pet vremenskih intervala (Wilks Lambda = 0.288; $F = 32.705$; Partial Eta Squared = 0.712; $p < 0.01$). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika vrednosti srednje temperature kože između četiri grupe tretmana ($F = 8.093$; Partial Eta

Squared = 0.302; $p < 0.01$). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da se grupa bez grejanja statistički značajno razlikuje od tri grupe gde su primenjene različite metode grejanja što je prikazano na tabelama 4.1.2. i 4.1.3.

Tabela 4.1.1. Srednja temperatura kože (°C) po grupama u pet vremenskih intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	29,491	1,596
	aminosol	31,340	1,406
	dušek	30,766	1,903
	dušek i aminosol	31,090	1,891
30 minuta	bez grejanja	31,578	0,830
	aminosol	32,460	1,408
	dušek	32,880	1,005
	dušek i aminosol	32,731	1,276
60 minuta	bez grejanja	31,561	0,703
	aminosol	32,565	1,229
	dušek	33,071	1,033
	dušek i aminosol	33,205	1,202
90 minuta	bez grejanja	31,176	0,679
	aminosol	32,291	1,207
	dušek	33,194	1,050
	dušek i aminosol	33,128	1,148
120 minuta	bez grejanja	30,898	0,796
	aminosol	31,813	1,380
	dušek	33,025	1,210
	dušek i aminosol	33,085	1,020

Tabela 4.1.2. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
bez grejanja	aminosol	-1,15266667	0,393	0,024
	dušek	-1,64606667	0,393	0,001
	dušek i aminosol	-1,70660000	0,393	0,000

Tabela 4.1.3. Poređenje vrednosti srednje temperature kože u pet vremenskih intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Bez grejanja	0 min		0.000	0.001	0.011	0.038
	30 min			n.s.	0.028	0.002
	60 min				0.000	0.000
	90 min					0.050
	120 min					
Aminosol	0 min		0.010	0.004	0.037	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				0.015	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek	0 min		0.001	0.001	0.001	0.001
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek i Aminosol	0 min		0.000	0.000	0.000	0.001
	30 min			0.040	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					

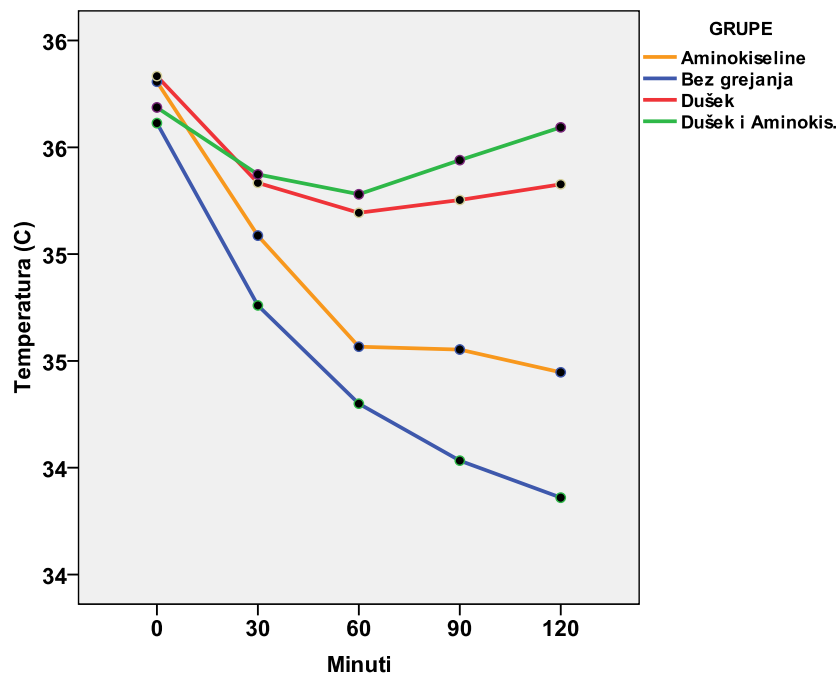
4.2. EZOFAGEALNA TEMPERATURA

Na tabeli 4.2.1. i slici 4.2.1. prikazane su intraoperativne vrednosti ezofagealnih temperatura u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u pet vremenskih intervala (0, 30, 60, 90 i 120 minuta).

Tabela 4.2.1. Intraoperativna ezofagealna temperatura (°C) po grupama u pet vremenskih intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	35,613	0,425
	aminosol	35,806	0,537
	dušek	35,833	0,474
	dušek i aminosol	35,686	0,480
30 minuta	bez grejanja	34,760	0,576
	aminosol	35,086	0,612
	dušek	35,333	0,425
	dušek i aminosol	35,373	0,673
60 minuta	bez grejanja	34,300	0,737
	aminosol	34,566	0,420
	dušek	35,193	0,506
	dušek i aminosol	35,280	0,646
90 minuta	bez grejanja	34,033	0,753
	aminosol	34,553	0,427
	dušek	35,253	0,612
	dušek i aminosol	35,440	0,592
120 minuta	bez grejanja	33,860	0,712
	aminosol	34,446	0,406
	dušek	35,326	0,695
	dušek i aminosol	35,593	0,550

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti intraoperativne ezofagealne temperature u pet vremenskih intervala (Wilks Lambda = 0.181; F=59.801; Partial Eta Squared = 0.819; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika vrednosti intraoperativne ezofagealne temperature između četiri grupe tretmana (F = 11.031; Partial Eta Squared = 0.371; p<0.01). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da se grupa bez grejanja kao i grupa grejana aminosolom statistički značajno razlikuju od grupe grejane dušekom i grupe grejane dušekom i aminosolom što je prikazano na tabelama 4.2.2. i 4.2.3.



Slika 4.2.1. Intraoperativna ezofagealna temperatura po grupama u pet vremenskih intervala

Tabela 4.2.2. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
bez grejanja	aminosol	-0,37866667	0,191	0,209
	dušek	-0,87466667	0,191	0,000
	dušek i aminosol	-0,96133333	0,191	0,000
aminosol	bez grejanja	-0,37866667	0,191	0,209
	dušek	-0,49600000	0,181	0,025
	dušek i aminosol	-0,58266667	0,181	0,007

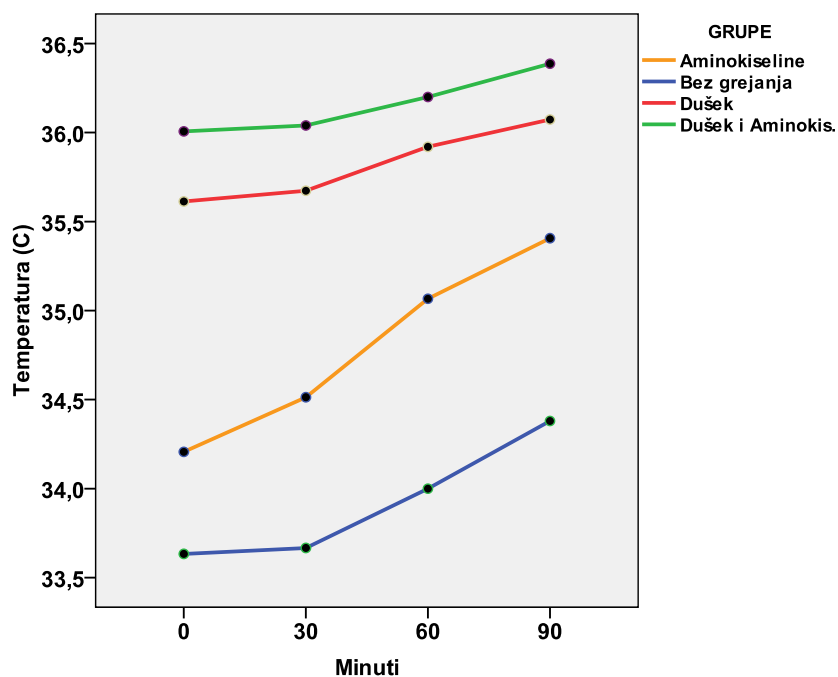
Tabela 4.2.3. Poređenje vrednosti intraoperativnih ezofagealnih temperatura u pet vremenskih intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Bez grejanja	0 min		0.000	0.000	0.000	0.000
	30 min			0.000	0.000	0.000
	60 min				0.000	0.000
	90 min					0.000
	120 min					
Aminosol	0 min		0.000	0.000	0.000	0.000
	30 min			0.001	0.003	0.000
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek	0 min		0.000	0.000	0.005	0.040
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek i Aminosol	0 min		n.s.	0.022	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				0.040	0.002
	90 min					0.006
	120 min					

Na tabeli 4.2.4. i slici 4.2.2. prikazane su postoperativne vrednosti ezofagealnih temperatura u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (0, 30, 60 i 90 minuta). Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti ezofagealne temperature u četiri postoperativna vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.377; F=29.766; Partial Eta Squared = 0.623; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika postoperativne vrednosti ezofagealne temperature između četiri grupe tretmana (F = 26.029; Partial Eta Squared = 0.582; p<0.01). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički visoko značajna razlika između svih grupa osim između grupe grejane dušekom i grupe grejane dušekom i aminosolom što je prikazano na tabelama 4.2.5. i 4.2.6.

Tabela 4.2.4. Postoperativna ezofagealna temperatura po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	33,633	0,873
	aminosol	34,206	0,573
	dušek	35,613	0,740
	dušek i aminosol	36,006	0,758
30 minuta	bez grejanja	33,666	1,176
	aminosol	34,513	0,539
	dušek	35,673	0,773
	dušek i aminosol	36,040	0,719
60 minuta	bez grejanja	34,000	1,237
	aminosol	35,066	0,625
	dušek	35,920	0,814
	dušek i aminosol	36,200	0,740
90 minuta	bez grejanja	34,380	1,171
	aminosol	35,406	0,799
	dušek	36,073	0,851
	dušek i aminosol	36,386	0,663



Slika 4.2.2. Postoperativna ezofagealna temperatura po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.2.5. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

<i>GRUPA (A)</i>	<i>GRUPA (B)</i>	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
bez grejanja	aminosol	-0,87833333	0,281	0,015
	dušek	-1,90000000	0,281	0,000
	dušek i aminosol	-2,23833333	0,281	0,000
dušek i aminosol	bez grejanja	2,23833333	0,281	0,000
	aminosol	1,36000000	0,281	0,000
	dušek	0,33833333	0,281	0,629

Tabela 4.2.6. Poređenje vrednosti postoperativnih ezofagealnih temperatura u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

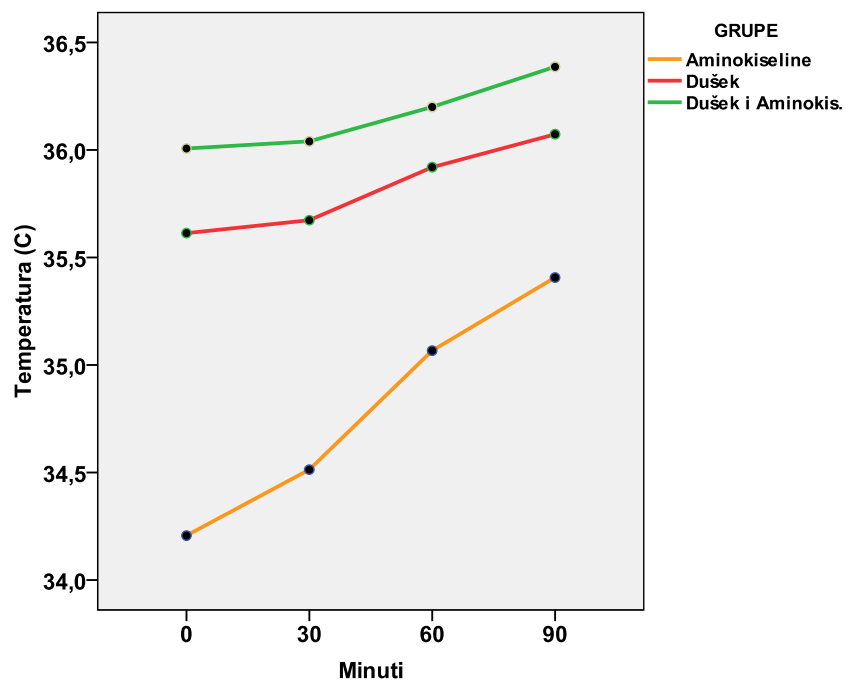
Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		0 min	30 min	60 min	90 min
Bez grejanja	0 min		n.s.	n.s.	0.050
	30 min			0.001	0.001
	60 min				0.050
	90 min				
Aminosol	0 min		0.027	0.000	0.001
	30 min			0.001	0.006
	60 min				n.s.
	90 min				
Dušek	0 min		n.s.	0.050	0.005
	30 min			0.001	0.000
	60 min				n.s.
	90 min				
Aminosol i dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				

Na tabeli 4.2.7. i slici 4.2.3. prikazane su postoperativne vrednosti ezofagealnih temperatura u tri ispitivane grupe sa različitim metodama grejanja po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (0, 30, 60 i 90 minuta).

Tabela 4.2.7. Postoperativna ezofagealna temperatura (°C) u tri grupe grejane različitim metodama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	aminosol	34,206	0,573
	dušek	35,613	0,740
	dušek i aminosol	36,006	0,758
30 minuta	aminosol	34,513	0,539
	dušek	35,673	0,773
	dušek i aminosol	36,040	0,719
60 minuta	aminosol	35,066	0,625
	dušek	35,920	0,814
	dušek i aminosol	36,200	0,740
90 minuta	aminosol	35,406	0,799
	dušek	36,073	0,851
	dušek i aminosol	36,386	0,663

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti ezofagealne temperature u četiri postoperativna vremenska intervala kod tri grupe grejane različitim metodama (Wilks Lambda = 0.395; $F=20.397$; Partial Eta Squared = 0.605; $p<0.01$). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika postoperativne vrednosti ezofagealne temperature između tri grupe tretmana ($F = 17.325$; Partial Eta Squared = 0.452; $p<0.01$). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički visoko značajna razlika između tri grupe grejane različitim metodama osim između grupe grejane dušekom i grupe grejane dušekom i aminosolom što je prikazano na tabeli 4.2.8.



Slika 4.2.3. Postoperativna ezofagealna temperatura (°C) u tri grupe grejane različitim metodama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.2.8. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
aminosol	dušek	-1,02166667	0,240	0,000
	dušek i aminosol	-1,36000000	0,240	0,000
dušek i aminosol	aminosol	1,36000000	0,240	0,000
	dušek	0,33833333	0,240	0,347

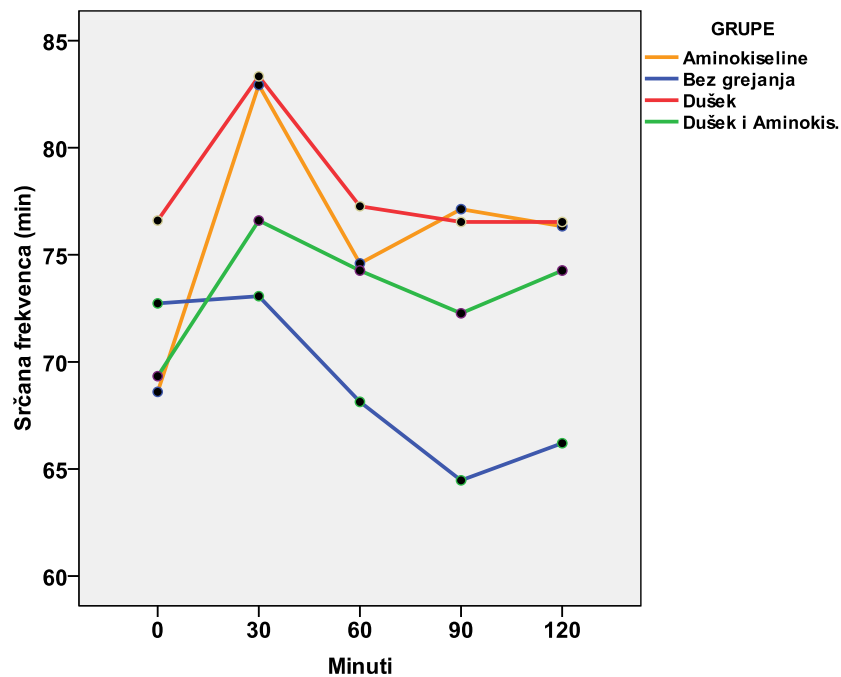
4.3. HEMODINAMSKI PARAMETRI

Na tabeli 4.3.1. i slici 4.3.1. prikazane su vrednosti intraoperativne srčane frekvence u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u pet vremenskih intervala (0, 30, 60, 90 i 120 minuta).

Tabela 4.3.1. Intraoperativna srčana frekvencija (u min) po grupama u pet vremenskih intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	72.73	16.038
	aminosol	68.60	13.658
	dušek	76.60	11.038
	dušek i aminosol	69.33	12.630
30 minuta	bez grejanja	73.07	12.250
	aminosol	82.93	17.248
	dušek	83.33	12.574
	dušek i aminosol	76.60	15.371
60 minuta	bez grejanja	68.13	12.955
	aminosol	74.60	10.782
	dušek	77.27	12.475
	dušek i aminosol	74.27	16.425
90 minuta	bez grejanja	64.47	12.900
	aminosol	77.13	12.988
	dušek	76.53	12.017
	dušek i aminosol	72.27	15.107
120 minuta	bez grejanja	66.20	14.546
	aminosol	76.33	11.140
	dušek	76.53	11.679
	dušek i aminosol	74.27	14.459

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između intraoperativne vrednosti srčane frekvence u pet vremenskih intervala (Wilks Lambda = 0.728; $F=4.956$; Partial Eta Squared = 0.272; $p<0.01$). Takođe, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika intraoperativne vrednosti srčane frekvence između četiri grupe tretmana ($F = 2.081$; Partial Eta Squared = 0.100; $p=0.113$). (Tabela 4.3.2.)



Slika 4.3.1. Intraoperativna srčana frekvencija po grupama u pet vremenskih intervala

Tabela 4.3.2. Poređenje vrednosti intraoperativnih srčanih frekvenci u pet vremenskih intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

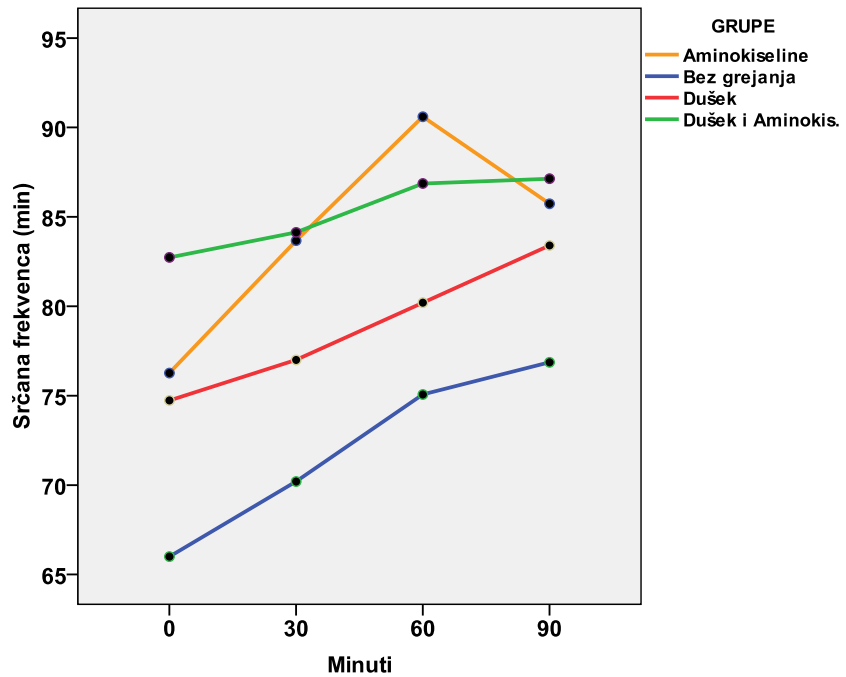
Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Bez grejanja	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	0.006	0.050
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Aminosol	0 min		0.016	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek i Aminosol	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					

Na tabeli 4.3.3. i slici 4.3.2. prikazane su postoperativne vrednosti srčane frekvence u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (0, 30, 60 i 90 minuta).

Tabela 4.3.3. Postoperativna srčana frekvenca (u min) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	66.00	16.323
	aminosol	76.27	13.307
	dušek	74.73	14.434
	dušek i aminosol	82.73	11.793
30 minuta	bez grejanja	70.20	17.579
	aminosol	83.67	15.765
	dušek	77.00	13.913
	dušek i aminosol	84.13	10.446
60 minuta	bez grejanja	75.07	15.262
	aminosol	90.60	22.408
	dušek	80.20	11.900
	dušek i aminosol	86.87	13.768
90 minuta	bez grejanja	76.87	17.948
	aminosol	85.73	13.987
	dušek	83.40	10.412
	dušek i aminosol	87.13	13.830
	dušek i aminosol	74.27	14.459

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti srčane frekvence u četiri postoperativna vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.657; $F=9.379$; Partial Eta Squared = 0.343; $p<0.01$). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika postoperativne vrednosti srčane frekvence između četiri grupe tretmana ($F = 3.314$; Partial Eta Squared = 0.151; $p<0.05$). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički visoko značajna razlika između grupe pacijenata bez grejanja i grupe grejane dušekom i aminosolom što je prikazano na tabeli 4.3.4. i 4.3.5.



Slika 4.3.2. Postoperativna srčana frekvenca po grupama u četiri vremenska intervala

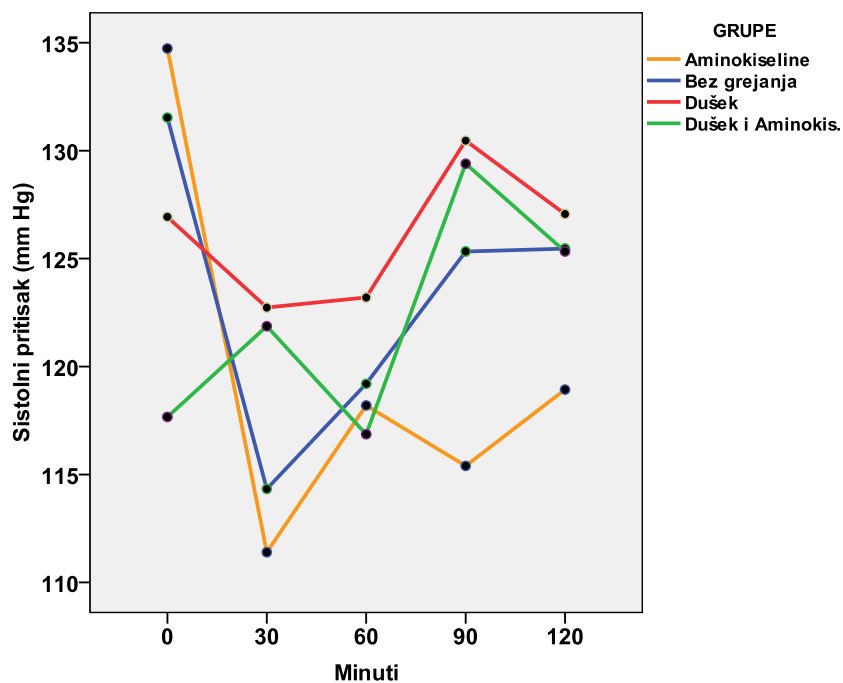
Tabela 4.3.4. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
bez grejanja	aminosol	-12,03	4,673	0,060
	dušek	-6,80	4,673	0,471
	dušek aminosol	-13.18	4.673	0.033

Tabela 4.3.5. Poređenje vrednosti postoperativnih srčanih frekvenci u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		0 min	30 min	60 min	90 min
Bez grejanja	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Aminosol	0 min		n.s.	0.033	0.018
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Dušek	0 min		n.s.	n.s.	0.050
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Aminosol i dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				

Na slici 4.3.3. i tabeli 4.3.6. i prikazane su vrednosti intraoperativnog sistolnog pritiska u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u pet vremenskih intervala (0, 30, 60, 90 i 120 minuta).



Slika 4.3.3. Intraoperativni sistolni pritisak po grupama u pet vremenskih intervala

Tabela 4.3.6. Intraoperativni sistolni pritisak (mmHg) po grupama u pet vremenskih intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	131.53	15.264
	aminosol	134.73	20.985
	dušek	126.93	21.242
	dušek i aminosol	117.67	19.044
30 minuta	bez grejanja	114.33	19.881
	aminosol	111.40	21.256
	dušek	122.73	23.864
	dušek i aminosol	121.87	22.171
60 minuta	bez grejanja	119.20	13.300
	aminosol	118.20	14.274
	dušek	123.20	14.324
	dušek i aminosol	116.87	12.106
90 minuta	bez grejanja	125.33	15.022
	aminosol	115.40	13.511
	dušek	130.47	15.464
	dušek i aminosol	129.40	21.921
120 minuta	bez grejanja	125.47	21.771
	aminosol	118.93	21.542
	dušek	127.07	19.077
	dušek i aminosol	125.33	20.095

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti intraoperativnog sistolnog pritiska u pet vremenskih intervala (Wilks Lambda = 0.776; $F=3.823$; Partial Eta Squared = 0.224; $p<0.01$). Takođe, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika intraoperativnih vrednosti sistolnog pritiska između četiri grupe tretmana ($F = 0.744$; Partial Eta Squared = 0.038; $p=0.530$). Kada su analizirane tri grupe grejane različitim metodama pokazalo se da nema statistički značajne razlike u vrednosti intraoperativnog sistolnog pritiska ni između pet vremenskih intervala kao ni između tri grupe tretmana (isključena je grupa bez grejanja.) (Tabela 4.3.7.)

Tabela 4.3.7. Poređenje vrednosti intraoperativnih sistolnih pritisaka u pet vremenskih intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

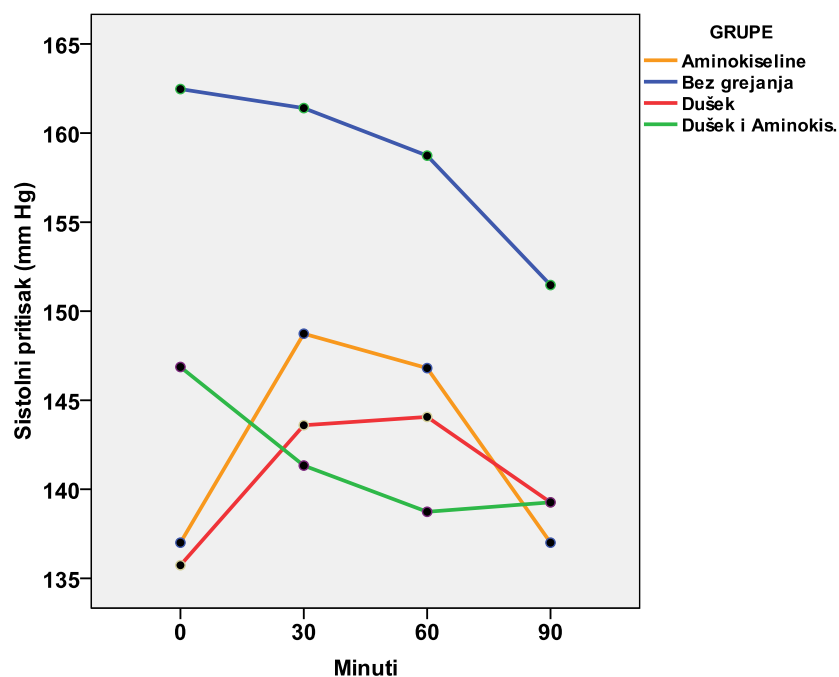
Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Bez grejanja	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Aminosol	0 min		0.021	0.050	0.010	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek i Aminosol	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					

Na tabeli 4.3.8. i slici 4.3.4. prikazane su postoperativne vrednosti sistolnog pritiska u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (0, 30, 60 i 90 minuta).

Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između vrednosti sistolnog pritiska u četiri postoperativna vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.916; F=1.657; Partial Eta Squared = 0.084; p=0.187). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika postoperativne vrednosti sistolnog pritiska između četiri grupe tretmana (F = 3.066; Partial Eta Squared = 0.141; p<0.05). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupe pacijenata bez grejanja i grupe grejane dušekom što je prikazano na tabeli 4.3.9. i 4.3.10.

Tabela 4.3.8. Postoperativni sistolni pritisak (mmHg) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	162.47	22.003
	aminosol	137.00	33.032
	dušek	135.73	17.433
	dušek i aminosol	146.87	25.843
30 minuta	bez grejanja	161.40	23.838
	aminosol	148.73	36.704
	dušek	143.60	18.894
	dušek i aminosol	141.33	26.840
60 minuta	bez grejanja	158.73	18.246
	aminosol	146.80	30.067
	dušek	144.07	19.894
	dušek i aminosol	138.73	22.063
90 minuta	bez grejanja	151.47	23.299
	aminosol	137.00	22.010
	dušek	139.27	16.555
	dušek i aminosol	139.27	23.801



Slika 4.3.4. Postoperativni sistolni pritisak po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.3.9. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
bez grejanja	aminosol	16.13	6.881	0,100
	dušek	17.85	6.881	0,050
	dušek i aminosol	16.97	6.881	0.077

Tabela 4.3.10. Poređenje vrednosti postoperativnih sistolnih pritisaka u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

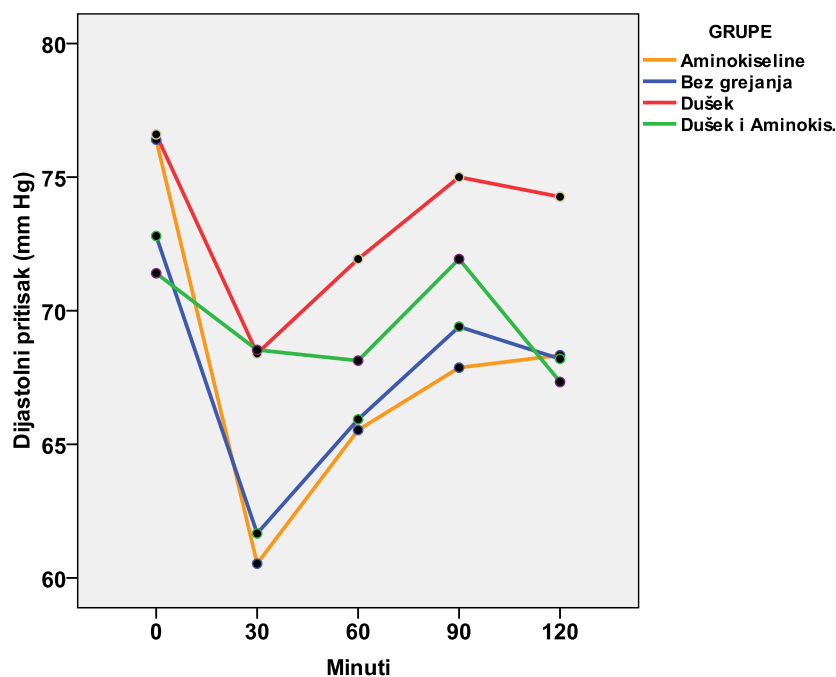
Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		0 min	30 min	60 min	90 min
Bez grejanja	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Aminosol	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Aminosol i dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				

Na tabeli 4.3.11. i slici 4.3.5. prikazane su vrednosti dijastolnog pritiska u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u pet vremenskih intervala (0, 30, 60, 90 i 120 minuta).

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti intraoperativnog dijastolnog pritiska u pet vremenskih intervala (Wilks Lambda = 0.676; F=6.358; Partial Eta Squared = 0.324; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika intraoperativnih vrednosti dijastolnog pritiska između četiri grupe tretmana (F = 1.377; Partial Eta Squared = 0.069; p=0.259). (Tabela 4.3.12.)

Tabela 4.3.11. Intraoperativni dijastolni pritisak (mmHg) po grupama u pet vremenskih intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	72.80	9.390
	aminosol	76.40	11.012
	dušek	76.60	11.776
	dušek i aminosol	71.40	16.453
30 minuta	bez grejanja	61.67	13.756
	aminosol	60.53	12.135
	dušek	68.40	14.908
	dušek i aminosol	68.53	10.986
60 minuta	bez grejanja	65.93	7.245
	aminosol	65.53	11.103
	dušek	71.93	11.859
	dušek i aminosol	68.13	10.716
90 minuta	bez grejanja	69.40	6.988
	aminosol	67.87	13.260
	dušek	75.00	8.332
	dušek i aminosol	71.93	15.522
120 minuta	bez grejanja	68.20	9.244
	aminosol	68.33	11.611
	dušek	74.27	12.279
	dušek i aminosol	67.33	14.519



Slika 4.3.5. Intraoperativni dijastolni pritisak po grupama u pet vremenskih intervala

Tabela 4.3.12. Poređenje vrednosti intraoperativnih dijastolnih pritisaka u pet vremenskih intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

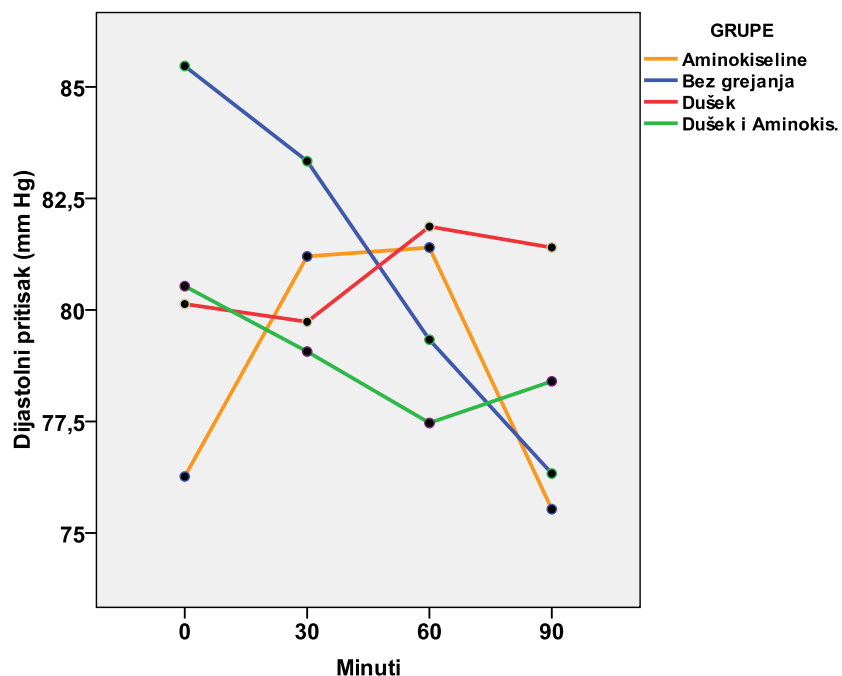
Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Bez grejanja	0 min		0.050	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Aminosol	0 min		0.021	0.017	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					
Dušek i Aminosol	0 min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.	n.s.
	60 min				n.s.	n.s.
	90 min					n.s.
	120 min					

Na tabeli 4.3.13. i slici 4.3.6. prikazane su postoperativne vrednosti dijastolnog pritiska u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (0, 30, 60 i 90 minuta).

Tabela 4.3.13. Postoperativni dijastolni pritisak (mmHg) četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
0 minuta	bez grejanja	85.47	10.934
	aminosol	76.27	15.845
	dušek	80.13	10.487
	dušek i aminosol	80.53	15.306
30 minuta	bez grejanja	83.33	11.926
	aminosol	81.20	19.050
	dušek	79.73	8.656
	dušek i aminosol	79.07	13.859
60 minuta	bez grejanja	79.33	9.469
	aminosol	81.40	16.881
	dušek	81.87	12.053
	dušek i aminosol	77.47	12.794
90 minuta	bez grejanja	76.33	9.796
	aminosol	75.53	8.709
	dušek	81.40	11.969
	dušek i aminosol	78.40	13.303

Statističkom analizom je utvrđeno da ne postoji značajna razlika između postoperativnih vrednosti dijastolnog pritiska u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.948; $F=0.993$; Partial Eta Squared = 0.052; $p=0.403$). Takođe, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika postoperativnih vrednosti dijastolnog pritiska između četiri grupe tretmana ($F = 0.244$; Partial Eta Squared = 0.013; $p=0.865$). Kada su analizirane tri grupe grejane različitim metodama pokazalo se da nema statistički značajne razlike u vrednosti postoperativnog dijastolnog pritiska ni između četiri vremenska intervala kao ni između tri grupe tretmana (isključena je grupa bez grejanja). (Table 4.3.14.)



Slika 4.3.6. Postoperativni dijastolni pritisak po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.3.14. Poređenje vrednosti postoperativnih dijastolnih pritisaka u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		0 min	30 min	60 min	90 min
Bez grejanja	0 min		n.s.	0.054	0.018
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Aminosol	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				
Aminosol i dušek	0 min		n.s.	n.s.	n.s.
	30 min			n.s.	n.s.
	60 min				n.s.
	90 min				

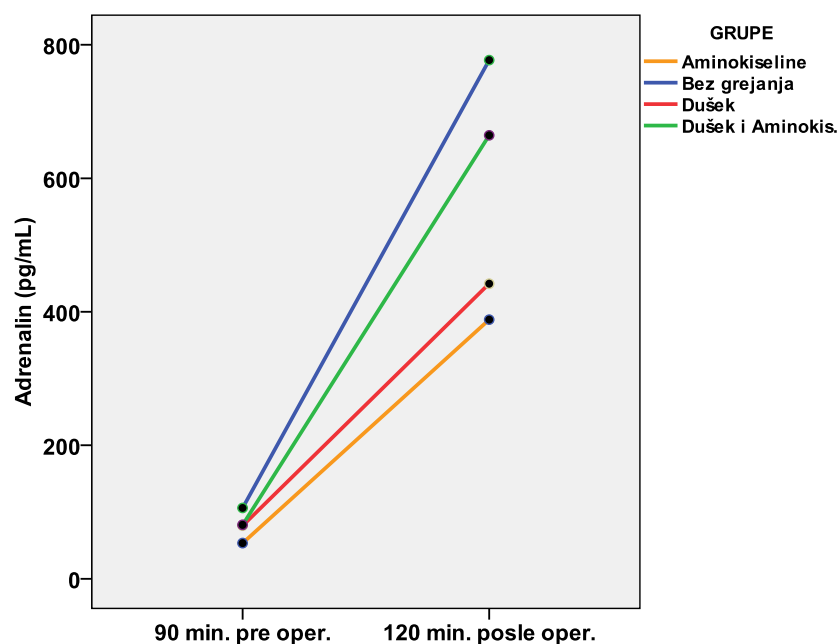
4.4. KATEHOLAMINI

4.4.1. ADRENALIN

Na tabeli 4.4.1.1. i slici 4.4.1.1. prikazane su preoperativne (90 minuta pre operacije) vrednosti i postoperativne (120 minuta posle operacije) vrednosti adrenalina u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata.

Tabela 4.4.1.1. Vrednosti adrenalina (pg/mL) po grupama u dva vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
preoperativno (90 min pre operacije)	bez grejanja	106.13	89.629
	aminosol	53.47	52.022
	dušek	79.60	81.058
	dušek i aminosol	80.80	60.997
postoperativno (120 min posle operacije)	bez grejanja	777.07	800.078
	aminosol	388.27	293.478
	dušek	442.07	517.831
	dušek i aminosol	664.33	606.326



Slika 4.4.1.1. Vrednosti adrenalina po grupama u dva vremenska intervala

Statističkom analizom primenom Wilcoxon Signed Ranks neparametarskog testa (zbog velike standardne devijacije) je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika u vrednostima adrenalina između dva vremenska intervala (preoperativno; postoperativno) u sve četiri ispitivane grupe: bez grejanja $Z = -3.408$, $p < 0.01$; aminosol $Z = -3.181$, $p < 0.01$; dušek $Z = -3.351$, $p < 0.01$; dušek i aminosol $Z = -3.408$, $p < 0.01$. Primenom Kruskal-Wallis testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između četiri ispitivane grupe tretmana u vrednostima adrenalina ni preoperativno ni postoperativno iako su najveće postoperativne vrednosti adrenalina zabeležene u grupi pacijenata bez grejanja (Tabela 4.4.1.2.)

Tabela 4.4.1.2. Poređenje preoperativnih i postoperativnih vrednosti adrenalina unutar grupa

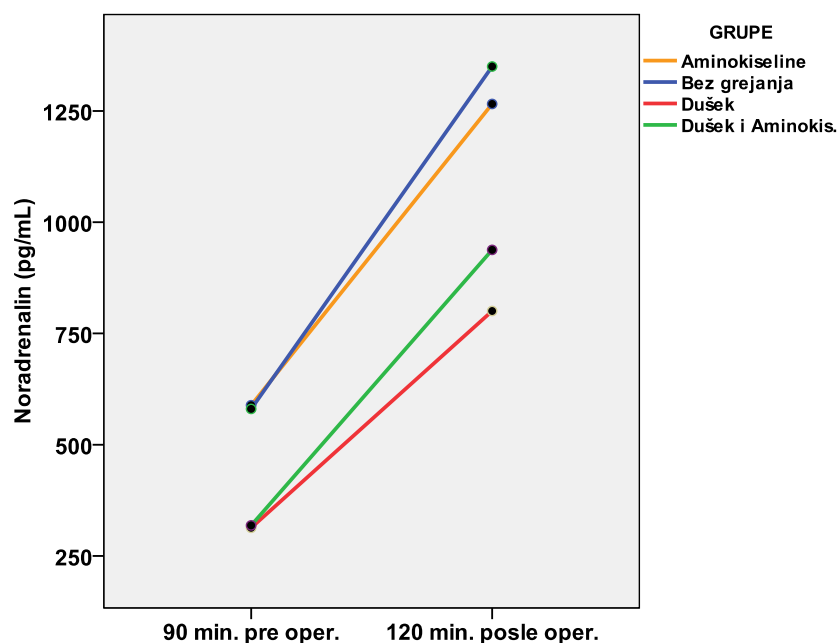
Tretman	Adrenalin (vreme uzorkovanja), značajnost		
	90 min. pre operacije	↔	120 min. posle operacije
Bez grejanja	$z = 3.40$; $p < 0,001$		
Aminokiseline	$z = 3.18$; $p < 0,001$		
Dušek	$z = 3.35$; $p < 0,001$		
Dušek i Aminosol	$z = 3.40$; $p < 0,001$		

4.4.2. NORADRENALIN

Na tabeli 4.4.2.1. i slici 4.4.2.1. prikazane su preoperativne (90 minuta pre operacije) vrednosti i postoperativne (120 minuta posle operacije) vrednosti noradrenalina u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata.

Tabela 4.4.2.1. Vrednosti noradrenalina (pg/mL) po grupama u dva vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
preoperativno (90 min pre operacije)	bez grejanja	580.53	465.382
	aminosol	588.73	452.927
	dušek	313.53	357.685
	dušek i aminosol	318.80	238.165
postoperativno (120 min posle operacije)	bez grejanja	1349.67	984.165
	aminosol	1265.67	949.127
	dušek	800.53	738.038
	dušek i aminosol	937.80	1063.428



Slika 4.4.1.1. Vrednosti noradrenalina po grupama u dva vremenska intervala

Statističkom analizom primenom Wilcoxon Signed Ranks neparametarskog testa (zbog velike standardne devijacije) je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika u vrednostima noradrenalina između dva vremenska intervala (preoperativno; postoperativno) u sve četiri ispitivane grupe: bez grejanja $Z = -3.181$, $p < 0.01$; aminosol $Z = -2.556$, $p < 0.01$; dušek $Z = -3.237$, $p < 0.01$; dušek i aminosol $Z = -2.358$, $p < 0.01$. Primenom Kruskal-Wallis testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između četiri ispitivane grupe tretmana u vrednostima noradrenalina ni preoperativno ni postoperativno iako su najveće postoperativne vrednosti noradrenalina zabeležene u grupi pacijenata bez grejanja a najniže u grupi grejanoj dušekom (Tabela 4.4.2.2.)

Tabela 4.4.2.2. Poređenje preoperativnih i postoperativnih vrednosti noradrenalina unutar grupa

Tretman	Noradrenalin (vreme uzorkovanja), značajnost	
	90 min. pre operacije	↔ 120 min. posle operacije
Bez grejanja	$z = 3.18$; $p < 0,001$	
Aminokiseline	$z = 2.55$; $p < 0,011$	
Dušek	$z = 3.23$; $p < 0,001$	
Dušek i Aminosol	$z = 2.35$; $p < 0,018$	

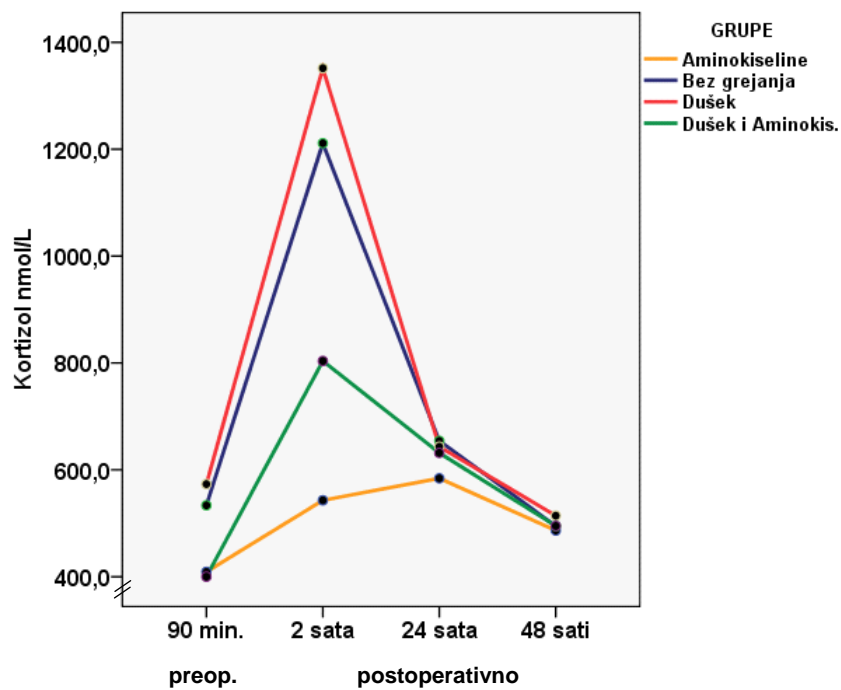
4.4.3. KORTIZOL

Na tabeli 4.4.3.1. i slici 4.4.3.1. prikazane su vrednosti kortizola u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (90 minuta pre operacije, 120 minuta nakon operacije, 24 sata nakon operacije i 48 sati nakon operacije).

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti kortizola u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.338; F=35.323; Partial Eta Squared = 0.662; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika vrednosti kortizola između četiri grupe tretmana (F = 6.002; Partial Eta Squared = 0.243; p<0.01). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički visoko značajna razlika između grupe grejane aminosolom sa jedne i grupe bez grejanja i grupe grejane dušekom sa druge strane; takođe postoji statistički značajna razlika između grupe grejane dušekom i grupe grejane dušekom i aminosolom što je prikazano na tabeli 4.4.3.2.

Tabela 4.4.3.1. Vrednosti kortizola (nmol/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	533.5667	199.91602
	aminosol	408.9800	201.88402
	dušek	573.2200	188.70105
	dušek i aminosol	400.0867	191.48855
120 min posle	bez grejanja	1211.2267	373.97850
	aminosol	542.9827	340.96035
	dušek	1351.5867	482.12469
	dušek i aminosol	803.6400	279.66465
24 h posle	bez grejanja	654.2933	221.49771
	aminosol	584.1467	339.08008
	dušek	643.3133	211.00753
	dušek i aminosol	631.6467	399.78982
48 h posle	bez grejanja	494.7067	165.39321
	aminosol	486.5733	418.59165
	dušek	514.1600	183.28488
	dušek i aminosol	495.0733	373.74436



Slika 4.4.3.1. Vrednosti kortizola po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.3.2. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
aminosol	bez grejanja	-217.7777	70.87481	p<0.01
	dušek	-264.8993	70.87481	p<0.01
dušek i aminosol	dušek	-187.9583	70.87481	p<0.05

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti kortizola u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.3.3.

Tabela 4.4.3.3. Poređenje vrednosti kortizola u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		0.000	n.s.	n.s.
	120 min posle			0.001	0.000
	24 h posle				0.030
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		0.000	n.s.	n.s.
	120 min posle			0.000	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		0.004	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

4.4.4. INSULIN

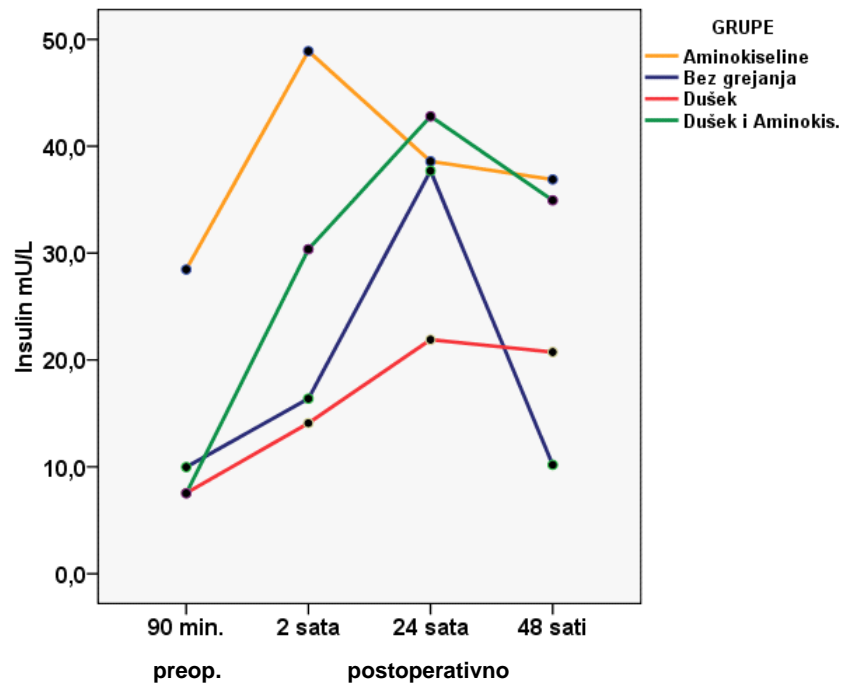
Na tabeli 4.4.4.1. i slici 4.4.4.1. prikazane su vrednosti insulina u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (90 minuta pre operacije, 120 minuta nakon operacije, 24 sata nakon operacije i 48 sati nakon operacije).

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti insulina u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.648; F=9.616; Partial Eta Squared = 0.352; $p < 0.01$). Takođe, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika vrednosti insulina između četiri grupe tretmana (F = 1.471; Partial Eta Squared = 0.074; $p=0.232$).

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti insulina u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.4.2.

Tabela 4.4.4.1. Vrednosti insulina (mU/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	9.9786	6.31740
	aminosol	28.4667	49.10401
	dušek	7.5467	5.66441
	dušek i aminosol	7.5200	7.22043
120 min posle	bez grejanja	16.3857	12.75152
	aminosol	48.8933	62.65863
	dušek	14.0867	15.95905
	dušek i aminosol	30.3600	31.70842
24 h posle	bez grejanja	37.6971	75.98778
	aminosol	38.5800	54.69174
	dušek	21.9000	19.46385
	dušek i aminosol	42.7933	83.44389
48 h posle	bez grejanja	10.1857	6.47918
	aminosol	36.8867	44.99498
	dušek	20.7333	23.54411
	dušek i aminosol	34.9333	69.46957



Slika 4.4.4.1. Vrednosti insulina po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.4.2. Poređenje vrednosti insulina u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		0.016	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

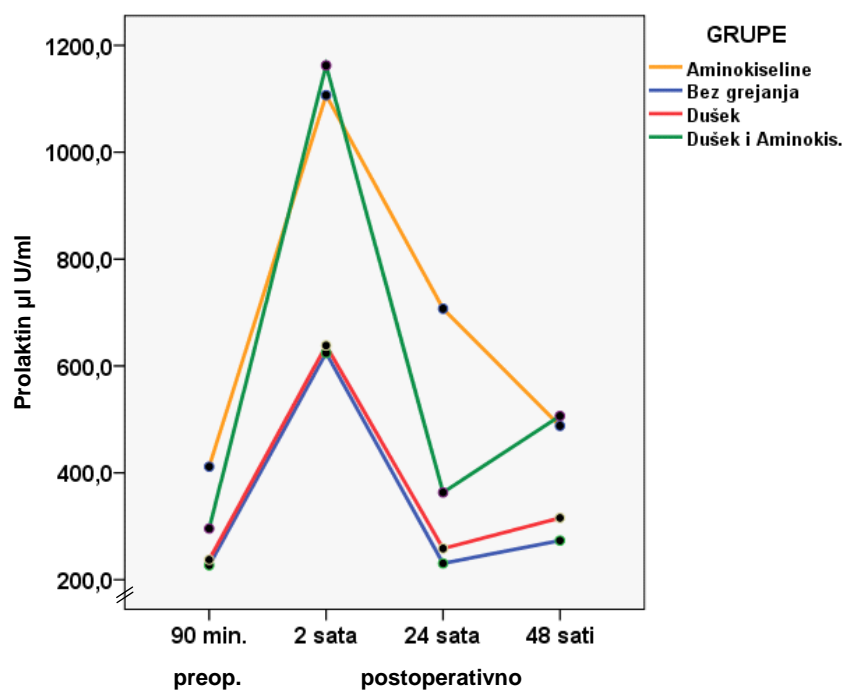
4.4.5. PROLAKTIN

Na tabeli 4.4.5.1. i slici 4.4.5.1. prikazane su vrednosti prolaktina u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala (90 minuta pre operacije, 120 minuta nakon operacije, 24 sata nakon operacije i 48 sati nakon operacije).

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti prolaktina u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.604; $F=11.795$; Partial Eta Squared = 0.396; $p<0.01$). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika vrednosti prolaktina između četiri grupe tretmana ($F = 4.857$; Partial Eta Squared = 0.206; $p<0.01$). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupe grejane aminosolom sa jedne i grupe bez grejanja i grupe grejane dušekom sa druge strane, što je prikazano na tabeli 4.4.5.2.

Tabela 4.4.5.1. Vrednosti prolaktina ($\mu\text{IU}/\text{mL}$) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	226.9853	138.31664
	aminosol	411.6393	224.58975
	dušek	237.3587	166.68691
	dušek i aminosol	295.7240	257.15109
120 min posle	bez grejanja	624.2967	417.18351
	aminosol	1106.7420	922.42115
	dušek	638.3740	335.52819
	dušek i aminosol	1162.4427	1163.59178
24 h posle	bez grejanja	230.5073	86.96894
	aminosol	707.1807	840.58780
	dušek	258.3707	172.69103
	dušek i aminosol	363.2573	272.28940
48 h posle	bez grejanja	273.3427	140.11485
	aminosol	487.9607	280.81781
	dušek	315.5593	211.55301
	dušek i aminosol	506.5233	479.99625



Slika 4.4.5.1. Vrednosti prolaktina po grupama u četiri vremenska intervala

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti prolaktina u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.5.3.

Tabela 4.4.5.2. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
aminosol	bez grejanja dušek	339.5977	106.79551	p<0.05
		315.9650	106.79551	p<0.05

Tabela 4.4.5.3. Poređenje vrednosti prolaktina u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		0.006	n.s.	n.s.
	120 min posle			0.015	0.025
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		0.001	n.s.	n.s.
	120 min posle			0.002	0.027
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	0.042
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

4.4.6. TESTOSTERON

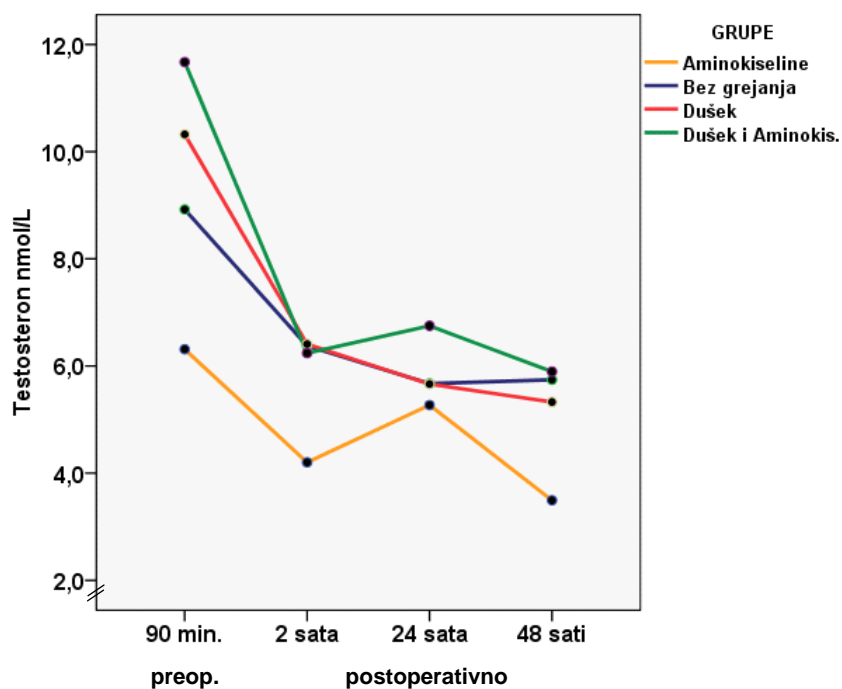
Na tabeli 4.4.6.1. i slici 4.4.6.1. prikazane su vrednosti testosterona u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

Tabela 4.4.6.1. Vrednosti testosterona (nmol/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	8.9207	7.15988
	aminosol	6.3120	7.48013
	dušek	10.3213	8.29126
	dušek i aminosol	11.6720	7.69458
120 min posle	bez grejanja	6.3757	6.00858
	aminosol	4.2013	4.91996
	dušek	6.4067	4.79560
	dušek i aminosol	6.2400	4.04013
24 h posle	bez grejanja	5.6715	4.27399
	aminosol	5.2713	4.00249
	dušek	5.6640	4.19905
	dušek i aminosol	6.7500	4.18242
48 h posle	bez grejanja	5.7430	5.13986
	aminosol	3.4947	3.17754
	dušek	5.3280	4.40750
	dušek i aminosol	5.8947	3.85540

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti testosterona u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.581; F=12.728; Partial Eta Squared = 0.419; $p < 0.01$). Takođe, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika vrednosti testosterona između četiri grupe tretmana (F = 0.992; Partial Eta Squared = 0.051; $p=0.403$).

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti testosterona u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.6.2.



Slika 4.4.6.1. Vrednosti testosterona po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.6.2. Poređenje vrednosti testosterona u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		0.043	0.016	0.032
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		0.013	0.008	0.022
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

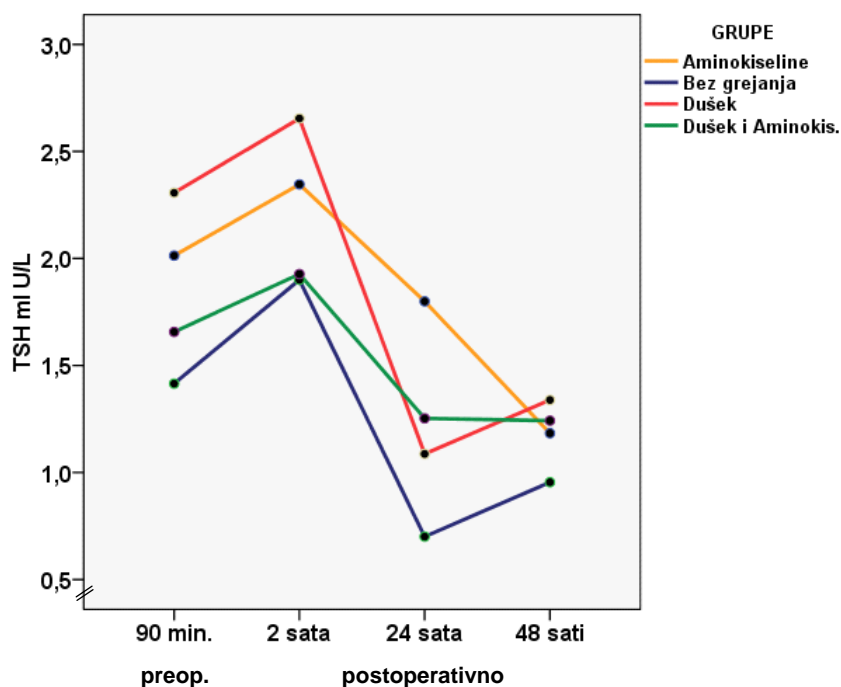
4.4.7. TIROSTIMULIŠUĆI HORMON – TSH

Na tabeli 4.4.7.1. i slici 4.4.7.1. prikazane su vrednosti TSH u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

Tabela 4.4.7.1. Vrednosti TSH (mIU/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	1.4153	1.24958
	aminosol	2.0132	1.20040
	dušek	2.3069	1.75589
	dušek i aminosol	1.6569	0.78349
120 min posle	bez grejanja	1.9002	1.14035
	aminosol	2.3461	1.16582
	dušek	2.6541	3.70637
	dušek i aminosol	1.9271	1.23137
24 h posle	bez grejanja	0.7005	0.30071
	aminosol	1.7995	1.90054
	dušek	1.0868	0.79098
	dušek i aminosol	1.2530	0.78520
48 h posle	bez grejanja	0.9545	0.81581
	aminosol	1.1836	0.46701
	dušek	1.3391	1.05724
	dušek i aminosol	1.2421	0.60454

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti TSH u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.550; F=14.750; Partial Eta Squared = 0.450; $p < 0.01$). Takođe, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika vrednosti TSH između četiri grupe tretmana (F = 1.096; Partial Eta Squared = 0.055; $p=0.358$). Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti TSH u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.7.2.



Slika 4.4.7.1. Vrednosti TSH po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.7.2. Poređenje vrednosti TSH u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			0.004	0.005
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	n.s.	0.013
	120 min posle			n.s.	0.007
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		n.s.	0.015	0.007
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

4.4.8. TIREOIDNI HORMONI

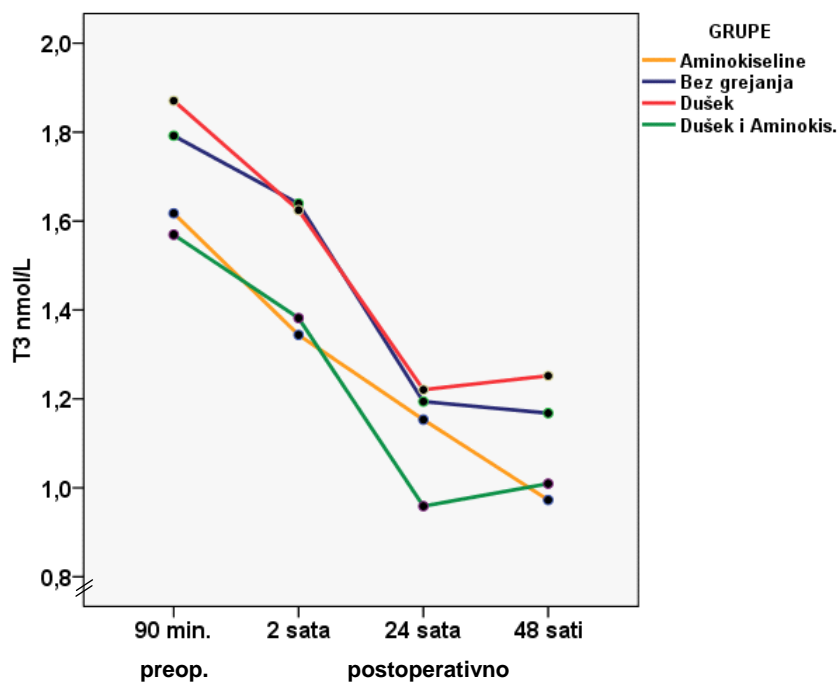
Na tabeli 4.4.8.1. i slici 4.4.8.1. prikazane su vrednosti T3 u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

Tabela 4.4.8.1. Vrednosti T3 (nmol/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	1.7920	0.38855
	aminosol	1.6173	0.29853
	dušek	1.8707	0.66799
	dušek i aminosol	1.5693	0.37293
120 min posle	bez grejanja	1.6393	0.43978
	aminosol	1.3440	0.38509
	dušek	1.6247	0.51472
	dušek i aminosol	1.3820	0.39103
24 h posle	bez grejanja	1.1940	0.30114
	aminosol	1.1533	0.76288
	dušek	1.2207	0.38738
	dušek i aminosol	0.9587	0.29684
48 h posle	bez grejanja	1.1680	0.26552
	aminosol	0.9727	0.19503
	dušek	1.2520	0.39314
	dušek i aminosol	1.0093	0.29422

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti T3 u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.264; F=50.309; Partial Eta Squared = 0.736; $p < 0.01$). Takođe, utvrđeno je da postoji granična statistički značajna razlika vrednosti T3 između četiri grupe tretmana (F = 2.415; Partial Eta Squared = 0.115; $p=0.076$).

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti T3 u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.8.2.



Slika 4.4.8.1. Vrednosti T3 po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.8.2. Poređenje vrednosti T3 u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	0.000	0.000
	120 min posle			0.003	0.002
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		0.001	n.s.	0.000
	120 min posle			n.s.	0.004
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		0.050	0.001	0.001
	120 min posle			0.031	0.038
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		n.s.	0.000	0.000
	120 min posle			0.004	0.028
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

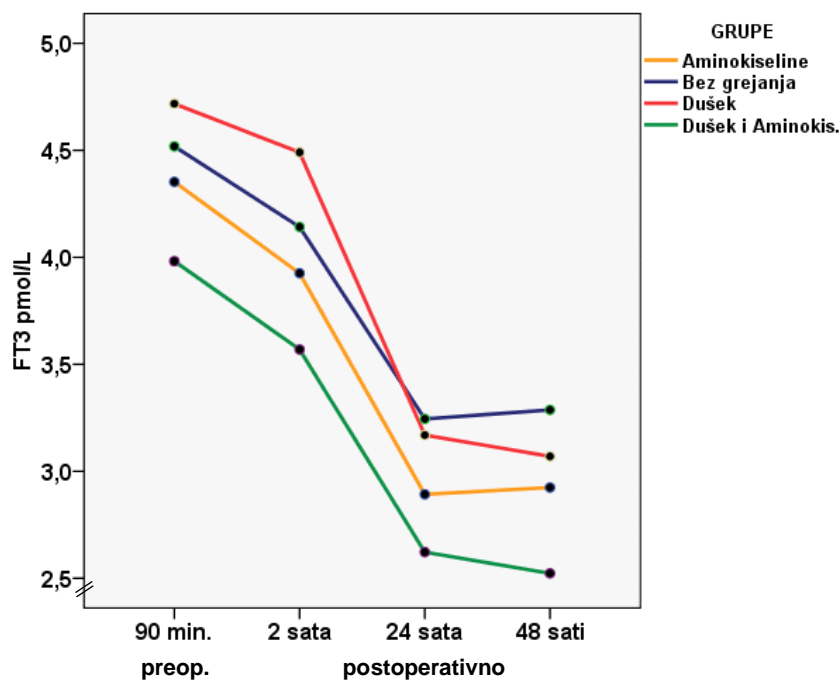
Na tabeli 4.4.8.3. i slici 4.4.8.2. prikazane su vrednosti FT3 u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

Tabela 4.4.8.3. Vrednosti FT3 (pmol/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	4.5187	0.37675
	aminosol	4.3527	0.46392
	dušek	4.7180	1.33971
	dušek i aminosol	3.9820	0.69433
120 min posle	bez grejanja	4.1420	0.58226
	aminosol	3.9253	0.99100
	dušek	4.4907	0.95804
	dušek i aminosol	3.5693	0.79620
24 h posle	bez grejanja	3.2447	0.52097
	aminosol	2.8920	0.82425
	dušek	3.1693	0.76832
	dušek i aminosol	2.6220	0.59438
48 h posle	bez grejanja	3.2867	0.90437
	aminosol	2.9240	0.69308
	dušek	3.0693	0.78927
	dušek i aminosol	2.5227	0.70213

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti FT3 u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.217; F=64.777; Partial Eta Squared = 0.783; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika vrednosti FT3 između četiri grupe tretmana (F = 4.387; Partial Eta Squared = 0.190; p<0.01).

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti FT3 u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.8.4. Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupe grejane dušekom i aminosolom sa jedne i grupe bez grejanja i grupe grejane dušekom sa druge strane, što je prikazano na tabeli 4.4.8.5.



Slika 4.4.8.2. Vrednosti FT3 po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.8.4. Poređenje vrednosti FT3 u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	0.000	0.001
	120 min posle			0.003	0.050
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	0.000	0.000
	120 min posle			0.015	0.003
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		n.s.	0.002	0.002
	120 min posle			0.000	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		0.005	0.000	0.000
	120 min posle			0.001	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

Tabela 4.4.8.5. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
aminosol i dušek	bez grejanja	-0.6240	0.21161	p<0.05
	dušek	-0.6878	0.21161	p<0.05

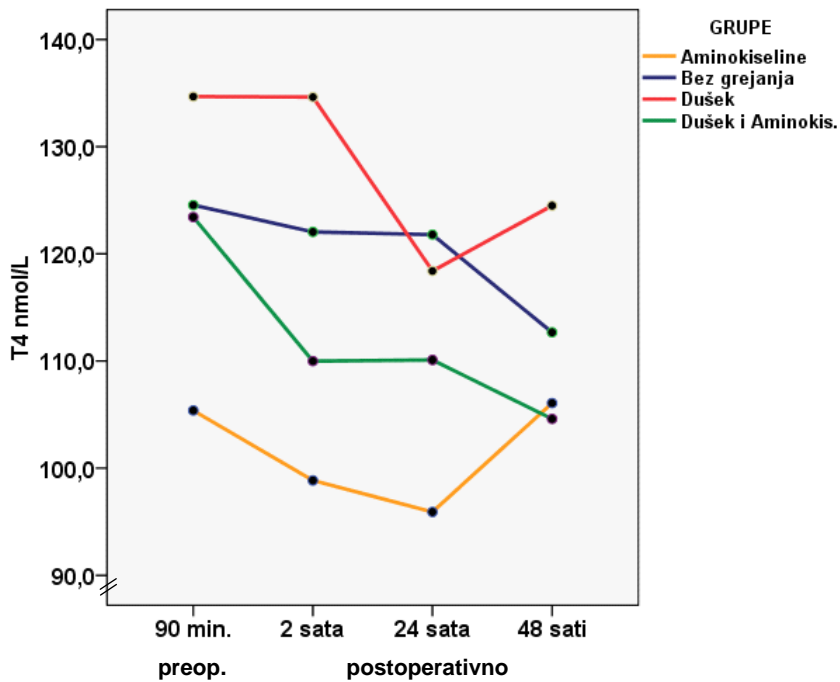
Na tabeli 4.4.8.6. i slici 4.4.8.3. prikazane su vrednosti T4 u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji značajna razlika između vrednosti T4 u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.859; F=2.888; Partial Eta Squared = 0.141; p<0.05). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika vrednosti T4 između četiri grupe tretmana (F = 3.325; Partial Eta Squared = 0.154; p<0.05).

Tabela 4.4.8.6. Vrednosti T4 (nmol/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	124.5479	22.50811
	aminosol	105.3813	17.21607
	dušek	134.6733	37.80250
	dušek i aminosol	123.4307	28.63433
120 min posle	bez grejanja	122.0443	28.19311
	aminosol	98.8553	19.41689
	dušek	134.6267	36.14324
	dušek i aminosol	109.9860	19.01476
24 h posle	bez grejanja	121.7857	27.09129
	aminosol	95.9180	23.33131
	dušek	118.4000	34.96625
	dušek i aminosol	110.0960	30.76674
48 h posle	bez grejanja	112.6729	29.56011
	aminosol	106.0727	28.98221
	dušek	124.4933	32.46263
	dušek i aminosol	104.6000	34.77160

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupe grejane aminosolom i grupe grejane dušekom, što je prikazano na tabeli 4.4.8.7. Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti T4 u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.8.8.



Slika 4.4.8.3. Vrednosti T4 po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.8.7. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
aminosol	dušek	-26.4915	8.78713	p<0.05

Tabela 4.4.8.8. Poređenje vrednosti T4 u četiri vremenska intervala unutar grupa

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			0.008	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

Na tabeli 4.4.8.9. i slici 4.4.8.4. prikazane su vrednosti FT4 u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

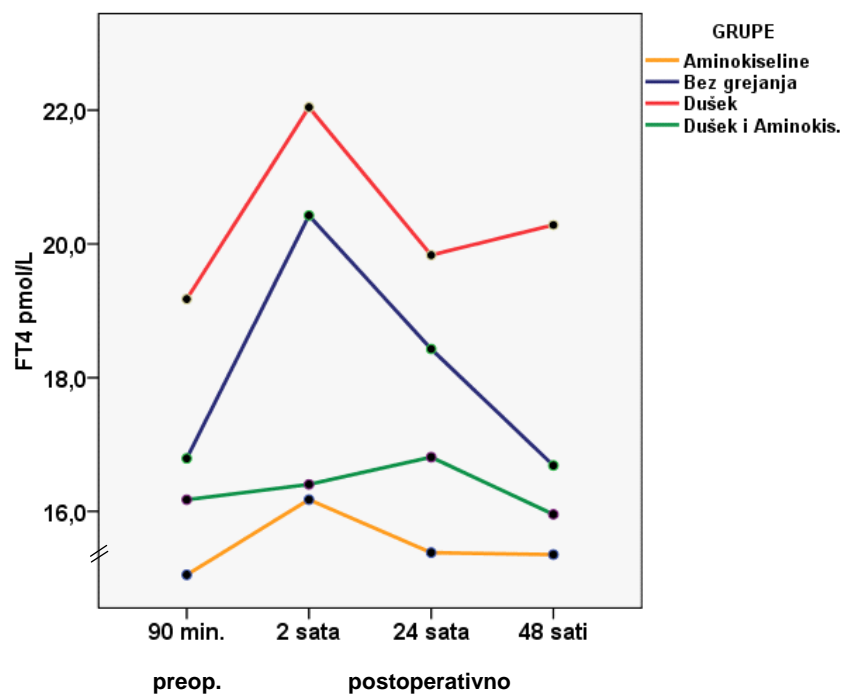
Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti FT4 u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.778; F=5.136; Partial Eta Squared = 0.222; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika vrednosti FT3 između četiri grupe tretmana (F = 5.688; Partial Eta Squared = 0.234; p<0.01).

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupe grejane dušekom sa jedne i grupe grejane aminosolom i grupe grejane dušekom i aminosolom sa druge strane, što je prikazano na tabeli 4.4.8.10.

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti FT4 u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.8.11.

Tabela 4.4.8.9. Vrednosti FT4 (pmol/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	16.7920	2.71354
	aminosol	15.0513	2.69232
	dušek	19.1753	5.12510
	dušek i aminosol	16.1747	2.49639
120 min posle	bez grejanja	20.4260	6.74272
	aminosol	16.1760	4.13137
	dušek	22.0440	6.35954
	dušek i aminosol	16.4033	3.45510
24 h posle	bez grejanja	18.4287	4.52932
	aminosol	15.3827	2.99734
	dušek	19.8327	5.09872
	dušek i aminosol	16.8107	3.72539
48 h posle	bez grejanja	16.6867	3.79526
	aminosol	15.3540	2.38756
	dušek	20.2833	4.43659
	dušek i aminosol	15.9553	3.07598



Slika 4.4.8.4. Vrednosti FT4 po grupama u četiri vremenska intervala

Tabela 4.4.8.10. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

<i>GRUPA (A)</i>	<i>GRUPA (B)</i>	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
dušek	aminosol	4.8428	1.26931	p<0.01
	dušek i aminosol	3.9978	1.26931	p<0.01

Tabela 4.4.8.11. Poređenje vrednosti FT4 u četiri vremenska intervala unutar grupa

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		0.020	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		n.s.	n.s.	n.s.
	120 min posle			n.s.	n.s.
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

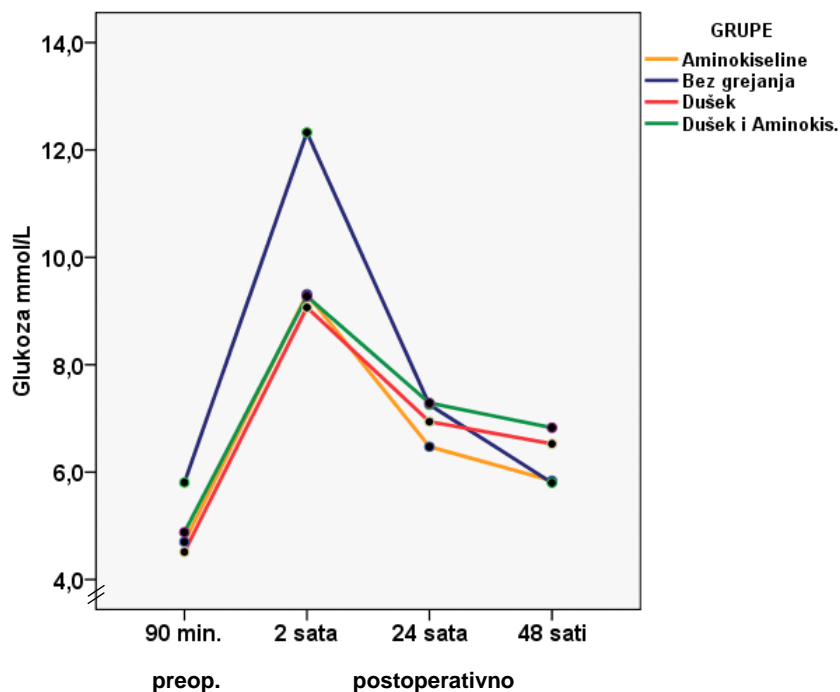
4.4.9. GLUKOZA

Na tabeli 4.4.9.1. i slici 4.4.9.1. prikazane su vrednosti glukoze u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti glukoze u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.227; F=61.387; Partial Eta Squared = 0.773; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika vrednosti glukoze između četiri grupe tretmana (F = 2.896; Partial Eta Squared = 0.134; p<0.05).

Tabela 4.4.9.1. Vrednosti glukoze (mmol/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	5.80666667	1.295302870
	aminosol	4.70000000	0.883176087
	dušek	4.51333333	1.068287459
	dušek i aminosol	4.88000000	1.018542376
120 min posle	bez grejanja	12.32666667	3.915986770
	aminosol	9.31333333	2.332952350
	dušek	9.06666667	1.885533902
	dušek i aminosol	9.27333333	2.280497022
24 h posle	bez grejanja	7.25333333	3.639440041
	aminosol	6.47333333	2.545715355
	dušek	6.94000000	2.031466747
	dušek i aminosol	7.28666667	4.511551312
48 h posle	bez grejanja	5.80000000	1.129475226
	aminosol	5.84000000	1.265927102
	dušek	6.52666667	1.320425617
	dušek i aminosol	6.82666667	1.821093340



Slika 4.4.9.1. Vrednosti glukoze po grupama u četiri vremenska intervala

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupe bez grejanja i grupe grejane aminosolom što je prikazano na tabeli 4.4.9.2.

Tabela 4.4.9.2. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
bez grejanja	aminosol	1.21500000	0.445021	p<0.05

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti glukoze u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.9.3.

Tabela 4.4.9.3. Poređenje vrednosti glukoze u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		0.000	n.s.	n.s.
	120 min posle			0.023	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		0.000	n.s.	0.050
	120 min posle			0.020	0.002
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		0.000	0.015	0.005
	120 min posle			n.s.	0.007
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		0.000	n.s.	0.008
	120 min posle			n.s.	0.030
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

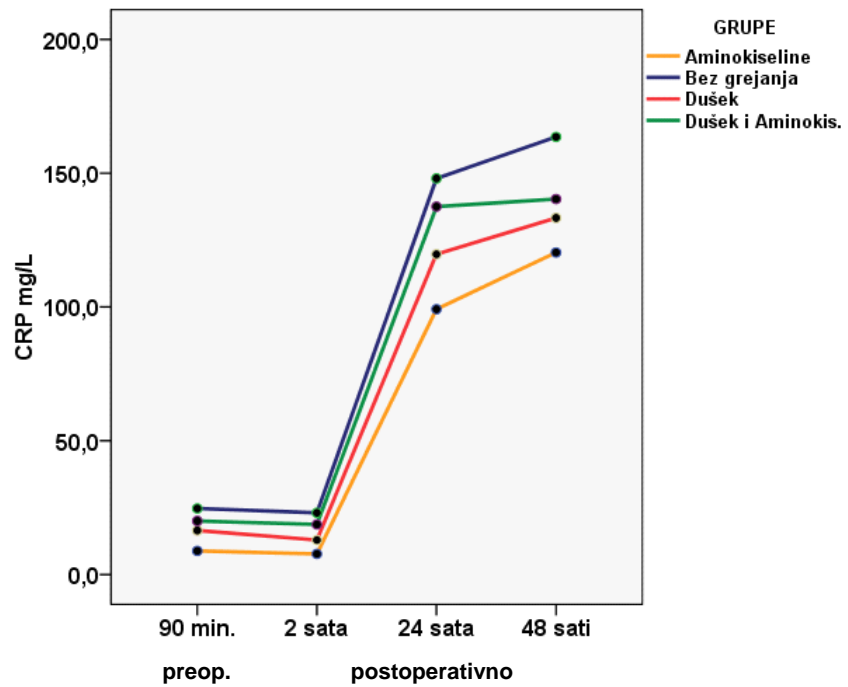
4.4.10. C-REAKTIVNI PROTEIN

Na tabeli 4.4.10.1. i slici 4.4.10.1. prikazane su vrednosti C-reaktivnog proteina u četiri ispitivane grupe po 15 pacijenata u četiri vremenska intervala.

Tabela 4.4.10.1. Vrednosti C-reaktivnog proteina (mg/L) po grupama u četiri vremenska intervala

Vreme	Grupe	Srednja vrednost	Standardna devijacija
90 min pre	bez grejanja	24.69	31.159
	aminosol	8.82	8.223
	dušek	16.48	10.201
	dušek i aminosol	20.01	24.273
120 min posle	bez grejanja	23.07	27.361
	aminosol	7.70	6.032
	dušek	12.89	8.908
	dušek i aminosol	18.72	18.653
24 h posle	bez grejanja	148.03	35.000
	aminosol	99.18	66.089
	dušek	119.70	50.485
	dušek i aminosol	137.52	47.244
48 h posle	bez grejanja	163.54	74.726
	aminosol	120.35	63.491
	dušek	133.29	67.923
	dušek i aminosol	140.33	54.803

Statističkom analizom je utvrđeno da postoji visoko značajna razlika između vrednosti C-reaktivnog proteina u četiri vremenska intervala (Wilks Lambda = 0.141; F=107.731; Partial Eta Squared = 0.859; p<0.01). Takođe, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika vrednosti C-reaktivnog proteina između četiri grupe tretmana (F = 3.012; Partial Eta Squared = 0.141; p<0.05).



Slika 4.4.10.1. Vrednosti C-reaktivnog proteina po grupama u četiri vremenska intervala

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupe bez grejanja i grupe grejane aminosolom što je prikazano na tabeli 4.4.10.2.

Tabela 4.4.10.2. Multipla komparacija grupa Tukey-ovim testom

GRUPA (A)	GRUPA (B)	Mean Difference (A-B)	Std. Error	<i>p</i>
bez grejanja	aminosol	30.82	10.632	p<0.05

Analizom multiplih komparacija (Tukey test) izvršeno je poređenje vrednosti C-reaktivnog proteina u četiri vremenska intervala unutar četiri grupe tretmana što je prikazano na tabeli 4.4.10.3.

Tabela 4.4.10.3. Poređenje vrednosti C-reaktivnog proteina u četiri vremenska intervala unutar grupa analizirano Tukey-ovim testom

Grupe		Vremenski intervali, značajnost (p)			
		90 min pre	120 min posle	24 h posle	48 h posle
Bez grejanja	90 min pre		n.s.	0.000	0.000
	120 min posle			0.000	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol	90 min pre		n.s.	0.001	0.000
	120 min posle			0.001	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Dušek	90 min pre		n.s.	0.000	0.000
	120 min posle			0.000	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				
Aminosol i dušek	90 min pre		n.s.	0.000	0.000
	120 min posle			0.000	0.000
	24 h posle				n.s.
	48 h posle				

5.DISKUSIJA

Nenamerna perioperativna hipotermija česta je pojava kod negrejanih hirurških pacijenata i povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Praćenje telesne temperature i izbegavanje nenamerne perioperativne hipotermije, kroz aktivne i pasivne mere zagrevanja, ključne su za sprečavanje njenih komplikacija koje uključuju hiruršku infekciju, odgođeno zarastanje rane, nepovoljne miokardne događaje i povećano krvarenje (4). Sve ovo dovodi do promena u mikrocirkulaciji, koagulaciji, imunskom odgovoru i povećava dužinu dejstva većine anestetika. Perioperativni monitoring temperature kao i aktivno zagrevanje pacijenata još uvek nisu uvedene kao standardne procedure u Evropi. Ovaj monitoring je neophodan da bi se održala normotermija kod pacijenata tokom hirurške intervencije (103).

Uslovi u operacionoj sali generalno se ne smatraju ekstremnim, međutim, za mnoge pacijente to mogu biti. Kao homeotermna bića, ljudima je za održavanje optimalnih funkcija organa i sistema potrebna približno stalna unutrašnja telesna temperatura. Temperatura u operacionoj sali je obično ispod 23 °C i ta temperatura je dovoljna za održanje normotermije za kraće procedure. Pacijentima je na ovoj temperaturi hladno, dok se većina osoblja u operacionoj Sali izjašnjava da im je neprijatno toplo, tako da su niže temperature u operacionoj sali poželjne. Osetljivost hirurškog osoblja na toplotu je veća, zato što su izloženi visokom nivou stresa, nose slojevitou odeću, nepropusne rukavice i pregače. Takođe mogu se znojiti, a to sve može uticati na smanjenje pažnje.

Hirurški pacijenti izloženi su brojnim faktorima koji mogu izmeniti termoregulatorne mehanizme i rezultirati postoperativnom hipotermijom. U intraoperativnom periodu okidač za razvoj hipotermije mogu biti anestetički agensi, temperatura operacione sale, višečasovna izloženost niskoj temperaturi, hladni infuzioni rastvori, sistemske bolesti, starija životna dob, metaboličke bolesti, neurološke bolesti, kao i antiseptičko čišćenje kože i ispiranje rane. Ovo

slabljenje bihevioralnog odgovora i inhibicija usled blokade aferentnih signala, spušta temperaturni prag za termoregulatorni odgovor na hipotermiju i sprečava eferentni odgovor. U postoperativnom periodu komplikacije vezane za hipotermiju su respiratorne, kardiovaskularne, kožne i druge (104).

Toplota je oblik energije, a temperatura je mera ukupne količine toplote u telu. Toplotni bilans se odnosi na ukupnu količinu toplote u telu, povećava se metaboličkom proizvodnjom toplote, a smanjuje evaporacijom znoja. Radijacija, kondukcija i konvekcija mogu povećati ili smanjiti količinu toplote u telu, zavisno od uslova okoline. Na primer, ako je ambijentalna temperatura veća od telesne, radijacija će povećati količinu telesne toplote, dok će se suprotno dogoditi kada je ambijentalna temperatura manja od telesne temperature (105).

Nenamerna hipotermija koja se najčešće vidi kao perioperativna termalna abnormalnost, rezultat je izloženosti hladnoj sredini u kontekstu narušenog termoregulatornog mehanizma. Pacijenti, čija je normalna unutrašnja temperatura 37 °C, kada su u anesteziji temperatura njihove kože je izložena ambijentalnoj temperaturi operacione sale od 20-25 °C. Hlađenje je povećano upotrebom hladnih rastvora.

Temperatura tela obično nije ravnomerno raspoređena. Temperatura centralnog dela tela (uglavnom trupa i glave), odnosi se samo na polovinu telesne mase, preostali delovi tela su tipično hladniji za 2-4 °C od centralnog dela. Normalno se tkivni temperaturni gradijent od unutrašnjosti ka periferiji održava toničkom termoregulatornom vazokonstrikcijom. Uvodom u anesteziju vazodilatacija omogućuje tok toplote iz središta ka periferiji. Ovo dovodi do zagrevanja ruku i nogu, ali na štetu središnjeg dela tela (14). Opseg kojim redistribucija smanjuje unutrašnju temperaturu zavisi od toplotnog gradijenta u vreme uvoda u anesteziju. Nepotrebno je reći da je neophodan temperaturni monitoring za osobe podvrgnute inhalacionoj ili intravenskoj anesteziji, bilo da je to sedacija i/ili opšta anestezija duža od 30 minuta (1).

Temperatura površine kože varira sa ambijentalnom temperaturom i sa uvodom u anesteziju. Obično se meri sa termistorom ili alternativno termometrom sa tečnim kristalima (106). U našem istraživanju merili smo temperaturu kože na reprezentativnim tačkama na koži (prst desne noge, prst desne ruke, gornja polovina desne butine i gornja polovina desne nadlaktice).

Izbor tačaka bio je diktiran samom hirurškom procedurom, pošto su se termistori morali pre svega postaviti tako da ne ometaju hirurga u njegovom radu. Prosečna (ili srednja) temperatura kože predstavlja aritmetičku sredinu vrednosti izmerenih na tačno definisanim tačkama, pomnoženih sa površinom kože tela koju reprezentuju. Stoga se najznačajniji podaci dobijaju merenjem temperature trupa, koji obuhvata najveću površinu. Međutim, u našem istraživanju, tačke na grudima i truhu nisu bile dostupne zbog operativnog polja, dok su tačke na leđima izgubile pouzdanost, usled primene zagrejanog madraca ispod tog dela tela. Temperatura preostalih izabраниh tačaka merena je posebnim termoelementima pričvršćenim za kožu pomoću specijalnog aparata. Uočili smo da je temperatura kože kod svih ispitanika niža na periferiji nego u središnjem delu tela, što je u skladu sa normalnom distribucijom toplote. Takođe smo uočili da je temperatura kože porasla u sve četiri grupe nakon uvoda u anesteziju, što se objašnjava vazodilatacijom koja se dešava nakon indukcije.

U grupi pacijenata koja nije grejana izmerena temperatura kože bila je znatno niža nego u preostale tri grupe. Posledična vazodilatacija nakon uvoda u anesteziju dovela je do porasta srednje temperature kože unutar prvih 30 minuta, a zatim je imala tendenciju pada u narednom vremenskom periodu. Do kraja operativnog zahvata nije dosegla nivo početne temperature.

Grupa pacijenata koja je grejana dušekom imala je početnu temperaturu kože višu u odnosu na negrejanu grupu. Nakon uvoda u anesteziju i u ovoj grupi uočava se tendencija rasta srednje temperature kože. Rast je najznačajniji unutar prvih 30 minuta, narednih 60 minuta imamo blagi rast, a zatim nakon 90 minuta započinje lagani pad srednje temperature kože što je u skladu sa metaboličkom proizvodnjom toplote i gubitkom u okolinu. Visina srednje temperature kože na kraju operacije se veoma malo razlikuje u odnosu na grupu pacijenata koja je grejana egzogeno i endogeno, ali je značajno veća u odnosu na kontrolnu, nezagrevanu grupu.

Kod grupe pacijenata koja je primala infuzioni rastvor aminokiselina takođe imamo trend rasta srednje temperature kože unutar prvih 30 minuta. U narednom vremenskom periodu promena temperature kože bila je slična grupi negrejanih pacijenata, samo su srednje vrednosti temperature kože bile više i počele su da se smanjuju nakon prvog sata operacije.

U grupi pacijenata koja je grejana i egzogeno i endogeno uočen je značajan porast srednje temperature kože za vreme prvih 30 minuta nakon uvoda u anesteziju. U drugom vremenskom intervalu uočen je dalji rast, a zatim je usledio blagi pad srednje temperature kože do kraja operacije. Vrednost srednje temperature kože na kraju operacije bila je najviša u ovoj grupi pacijenata. Ovi rezultati ukazuju na različite mehanizme prevencije hipotermije pri primeni ove dve metode zagrevanja, gde se njihovom kombinacijom postiže najveće ublažavanje hlađenja kože.

Unutrašnja temperatura se pouzdano može meriti na timpaničnoj membrani, distalnom ezofagusu i pulmonalnoj arteriji. Unutrašnja temperatura takođe može biti procenjena sa nazofaringealnom, aksilarnom, rektalnom i temperaturom u bešici. Ova mesta predstavljaju anatomska područja vrlo perfundovanih tkiva čija je temperatura ujednačena i visoka u odnosu na prosek ostatka tela. Najnoviji radovi pokazuju pouzdanost metode “nultog toplotnog fluksa” (*3M SpotOn sensor*), pomoću kojeg je moguće pratiti neinazivno, tačno i kontinuirano unutrašnju temperaturu pacijenta u perioperativnom periodu u svim tipovima anestezije. Senzor se plasira na čelo pacijenta (127,108).

U našem istraživanju unutrašnju temperaturu merili smo u ezofagusu. Ezofagealna temperaturna sonda plasirana je nakon uvoda u anesteziju zbog pacijentovog komfora. Temperatura je merena kod četiri grupe pacijenata. Uočili smo da u sve četiri grupe nakon uvoda u anesteziju postoji pad unutrašnje telesne temperature.

Nakon uvoda u anesteziju, u nezagrevanoj grupi dolazi do značajnog pada unutrašnje temperature uzrokovanog redistribucijom toplote iz središta ka periferiji zbog vazodilatacije izazvane anestheticima, kao i zbog smanjenja termoregulatorne vazokonstrikcije. Dejstva indukcije anestezije nastaju zbog dejstva anestetičkih lekova. Propofol uzrokuje mnogo ozbiljniju hipotermiju od sevorana inhibirajući termoregulatornu vazokonstrikciju. Im i saradnici su zapazili da nema razlike u vrednostima unutrašnje temperature između ova dva leka (109). Jo i saradnici su proučavali efekat efedrina na intraoperativnu hipotermiju. Uočili su da intraoperativna infuzija efedrina ublažava smanjenje unutrašnje temperature (110).

U našem istraživanju, smanjenje unutrašnje temperature odvijalo se po tipičnom šablonu. Početno naglo smanjenje za oko 1-1,5 °C za vreme prvog sata, sledilo je linearno smanjenje

do 34-35 °C, a nakon toga temperaturni plato, kada je gubitak toplote jednak stvaranju toplote metaboličkim putem.

U grupi pacijenata kojoj je nakon uvoda u anesteziju dat rastvor aminokiselina takođe je zapaženo smanjenje unutrašnje temperature, ali su vrednosti unutrašnje temperature bile više. U toku prvog sata imamo nagli pad, a zatim je u narednih 30 minuta usledio plato, a potom opet lagano linearno smanjenje do kraja operacije. Intravenska infuzija aminokiselina data je na principu prevencije za održavanje perioperativne normotermije. Sellden i saradnici uočili su da intravenska infuzija smese aminokiselina koja je započeta pre i nastavljena za vreme anestezije stimuliše metaboličku proizvodnju toplote petorostruko, upoređujući sa termogenim efektom aminokiselina posmatranim kod neanesteziranih stanja (48). Ova termogeneza povezana je sa povećanjem telesne temperature koje nastaje pretežno iz ekstrahepatične cirkulacije (50). Povećanje temperature nije samo povećano ne-drhtajućom termogenezom, već se i vazokonstrikcijom smanjuje gubitak toplote preko kože (47). Perioperativna infuzija aminokiselina usled toga istovremeno prevenira anestezijom izazvanu redukciju metabolizma i postoperativnu hipotermiju. Antihipotermički efekat je rezultat povećanja perioperativne akumulacije toplote i održavanja metaboličke stimulacije odmah nakon anestezije. Takođe je zapaženo da je akumulacija toplote kao odgovor na infuziju aminokiselina nakon premedikacije lorazepamom veća. Kada se infuzija aminokiselina primeni 1 sat nakon premedikacije lorazepamom, poveća se rektalna temperatura kod pacijenata i to približno za 0,3 °C/h. To povećanje je dvostruko veće nego kod volontera koji su dobijali iste infuzije aminokiselina ali nisu bili premedicirani (44). Pacijenti koji su primili infuziju aminokiselina dva sata pre anestezije ili jedan sat pre i tokom prvog sata anestezije imali su povećan oksidativni metabolizam nakon buđenja iz anestezije 50-60% iznad bazalnih vrednosti. U kontrolnoj grupi pacijenata, koji su slično premedicirani i anestezirani, ali su primili slane rastvore bez aminokiselina, energetska potrošnja nije značajno porasla iznad početne vrednosti, uprkos snažnom drhtanju nakon buđenja. Mehanizam povećanja termogenog potencija za vreme opšte anestezije još je nepoznat. Jedna je hipoteza da kod anesteziranih pacijenata postoji centralna inhibicija oksidativnog metabolizma kao odgovor na dejstvo nutritijentata, kada unutrašnja temperatura prekorači ravnotežnu tačku temperature. Opšta anestezija može potisnuti taj inhibicioni učinak, time omogućujući termogeni učinak kada su aminokiseline prisutne u telu. Ova hipoteza potkrepljena je promatranjem termogenog efekta

usled povećanog oralnog unosa aminokiselina kod tetraplegičnih pacijenata, čiji je neuralni spoj između centralnih termosensora i periferije prekinut (45,51).

U našem istraživanju, poređenjem ove grupe pacijenata sa grupom koja nije grejana, uočava se da su unutrašnje temperature više, ali u odnosu na grupu koja je grejana dušekom i kombinacijom dušeka i aminokiselina izmerena je statistički značajno niža vrednost unutrašnje temperature. Ovakav rezultat se možda može objasniti time što je infuzija aminokiselina započeta nakon uvida u anesteziju, a ne pre uvida. U cilju što potpunije prevencije hirurške hipotermije, Sellden predlaže davanje intravenske infuzije aminokiselina pre i kontinuirano za vreme anestezije (47).

Kamazawa i saradnici, u radu koji je izveden na pacovima sa mišićnom atrofijom, pokazali su da je efekat aminokiselina smanjen u stanju mišićne atrofije (53). Termogeneza indukovana aminokiselinama smanjuje sniženje unutrašnje temperature tokom opšte anestezije i smatra se da skeletni mišići igraju važnu ulogu u termogenezi (111, 112). Skeletna mišićna masa održava dinamičku ravnotežu sinteze i razgradnje proteina (promet proteina). Ako je ta ravnoteža poremećena zbog raznih razloga, skeletni mišići postaju atrofični (113).

U grupi pacijenata koja je grejana električnim dušekom, unutrašnja temperatura na početku operacije imala je slične vrednosti kao u grupi pacijenata koja je primala aminokiseline. Nakon uvida u anesteziju usledio je nagli pad unutar 30 minuta, ali su vrednosti unutarnje temperature bile znatno viš nego u grupi negrejanih pacijenata i pacijenata koji su primali aminokiseline. Narednih 30 minuta usledio je dalji pad temperature, ali znatno blaži. Sat vremena nakon početka hirurške intervencije unutrašnja temperatura je rasla sve do kraja, ali nije dostigla početnu vrednost. Ovakvi rezultati mogu se objasniti smanjenjem temperaturnog gradijenta (1).

Grupa pacijenata u kojoj je primenjena kombinacija endogenog i egzogenog zagrevanja, nakon uvida u anesteziju tokom prvih 30 minuta imala je najmanji pad unutrašnje telesne temperature. Tokom narednih 30 minuta temperatura je lagano opadala, ali su vrednosti, u ovoj grupi u ovom vremenskom periodu, bile značajno više nego u ostalim grupama. Nakon prvog sata anestezije unutrašnja temperatura je počela rasti i taj trend je zadržala do kraja hirurške intervencije, kada su dostignute početne vrednosti. Ovo može da se objasni

zajedničkim pozitivnim učinkom smanjenja hipotermije termogenezom indukovanom aminokiselinama i smanjenjem temperaturnog gradijenta „unutrašnjost-periferija“ grejanjem površine kože i preraspodelom toplote.

Za vreme postoperativnog oporavka, telesni transfer toplote znatno je drugačiji. Anestezijom uzrokovana vazodilatacija je odavno nestala i nastaje termoregulatorna vazokonstrikcija. Transfer toplote iz perifernog ka centralnom unutrašnjem kompartmentu je značajno poremećen zbog vazokonstrikcije. Zato što postoperativna termoregulatorna vazokonstrikcija samanjuje transfer toplote sa periferije ka unutrašnjosti, grejanje kože predstavlja najefikasniji preventivni metod za vreme hirurške intervencije kada pacijenti imaju vazodilataciju.

Postoperativna hipotermija je značajan klinički problem, o kome još uvek ne postoji konsenzus (114). Termalni komfor je izrazito oštećen postoperativnom hipotermijom. Pacijenti godinama nakon operacije identifikuju osećaj hladnoće u neposrednom postoperativnom periodu kao najgori deo njihove hospitalizacije. Ponekad ga doživljavaju neprijatnijim od hirurškog bola. Postoperativni toplotni diskomfor često izaziva stresni odgovor, dolazi do povećanja krvnog pritiska, srčane frekvence i koncentracije kateholamina u plazmi (66). Ovi faktori verovatno pridonose bolestima miokarda u postoperativnom periodu (16). Postoperativno drhtanje, kao posledica hipotermije, prisutno je kod 40% (5-65%) pacijenata nakon opšte anestezije i 33% nakon epiduralne anestezije (115).

U postoperativnom periodu unutrašnja telesna temperatura u grupi pacijenata koja nije grejana znatno je niža u odnosu na preostale tri grupe. Tako niske vrednost se održavaju tokom 30 minuta, a nakon toga počinju rasti. I nakon 90 minuta u postoperativnom periodu unutrašnja temperatura je i dalje niska i pacijenti su hipotermični.

U grupi koja je intraoperativno primala rastvor aminokiselina postoperativne vrednosti unutrašnje telesne temperature su bile više u postoperativnom periodu u odnosu na negrejanu grupu. Takođe se uočava brži porast unutar 30 minuta u odnosu na ostale tri grupe. Vrednost unutrašnje temperature ima tendenciju rasta, ali ni nakon 90 minuta pacijenti nisu normotermični.

U grupi pacijenata koja je grejana dušekom postoji statistički značajna razlika u vrednosti postoperativnih temperatura u odnosu na grupu koja nije grejana i grupu kod koje je indukovana endogena termogeneza. Vrednosti unutrašnje telesne temperature su rasle i u vremenskom periodu od 90 minuta pacijenti su postigli temperaturu od 36 °C (normotermiju).

Kombinacija egzogene i endogene termogeneze pokazala se najdelotvornijom na održanje postoperativne unutrašnje temperature. Pacijenti su u neposrednom postoperativnom periodu imali najviše vrednosti unutrašnje telesne temperature, iznad 36 °C. Uočena je tendencija rasta i pacijenti su nakon 90 minuta bili normotermični. Možemo zaključiti da stimulacija metaboličke produkcije toplote rastvorom aminokiselina i smanjenje temperaturnog gradijenta „unutrašnjost-periferija“ dalje omogućava najbolji toplotni komfor pacijenata u ranom postoperativnom periodu.

Statističkom analizom smo uočili da je egzogena metoda grejanja i kombinacija egzogene i endogene metode grejanja znatno delotvornija na vrednost unutrašnje temperature u postoperativnom periodu u odnosu na samo endogenu stimulaciju termogeneze.

Brojne fiziološke promene povezane su sa hipotermijom, između ostalih i kardiovaskularne. Kardiovaskularne promene se očituju u povećanju pulsa i krvnog pritiska (postoperativno), što je izazvano povećanjem vaskularnog otpora i kontraktilnosti, a javljaju se ventrikularne disritmije, iritabilnost, kao i miokardna depresija. Intraoperativno su smanjeni udarni volumen i srčana frekvenca (1).

Najniže vrednosti srčane frekvence kako intraoperativno, tako i u postoperativnom periodu zabeležene su kod pacijenata koji nisu grejani. Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u intraoperativnom periodu nisu se bitno razlikovale između grupa pacijenata. U postoperativnom periodu vrednosti sistolnog pritiska bile su značajno više u grupi pacijenata koja nije grejana u odnosu na zagrevane grupe.

Bahar i saradnici, u radu koji se odnosi na minimiziranje perioperativne hipotermije i njenih komplikacija, uočili su da je srčana frekvenca za vreme i nakon hirurške intervencije bila signifikantno viša u grupi koja nije grejana (116). Frank i saradnici su u svojoj studiji zaključili da čak i umerena hipotermija povećava nivo kateholamina u serumu, a to dovodi do

tahikardije, hipertenzije, sistemske vazokonstrikcije, povećane potrošnje kiseonika, što dodatno povećava iritabilnost miokarda (66). U jednoj randomizovanoj studiji kod 300 visokorizičnih pacijenata uočeno je da umerena hipotermija povećava incidencu kardiovaskularnih događaja, a prisutna je miokardna ishemija i tri puta češća tahikardija (16).

Chi i saradnici u radu gde su pratili koncentraciju stresnih hormona za vreme neurohirurških procedura, kod intraoperativne umerene hipotermije zabeležili su značajno niži puls intraoperativno (117).

U našem istraživanju uočili smo da je intraoperativna srčana frekvenca bila najniža u grupi negrejanih pacijenata. U preostale tri grupe imala je sličan trend promene. U prvih 30 minuta zabeležen je porast srčane frekvence u grupama gde je indukovana termogeneza, sa tim da je u grupi gde je termogeneza indukovana egzogeno i endogeno uočena najmanja promena srčane frekvence.

U postoperativnom periodu zabeležen je porast srčane frekvece kod sve četiri grupe ispitanika. Srčana frekvenca bila je najniža u grupi negrejanih pacijenata. Najmanje promene srčane frkvence poređene u četiri vremenska intervala u postoperativnom periodu uočene su u grupi pacijenata grejanih dušekom/aminosolom i dušekom. Sessler i saradnici su u svom radu utvrdili pojavu tahikardije u postoperativnom periodu kod negrejanih pacijenata (118).

Mi ne možemo naše rezultate porediti sa rezultatima navedenih istraživača, zato što su naši pacijenti, za razliku od prethodnih, postoperativno bili sedirani da bi lakše tolerisali ezofagealnu temperaturnu sondu.

Chi i saradnici uočili su da umerena intraoperativna hipotermija ne utiče bitno na arterijski krvni pritisak (117). Invazivnim merenjem arterijskog krvnog pritiska, u našem istraživanju smo uočili da nema statistički značajne razlike u intraoperativnim vrednostima krvnog pritiska između grupa. Merili smo sistolni i dijastolni arterijski pritisak za vreme hirurške intervencije i postoperativno u toku 90 minuta. U grupi pacijenata koja nije grejana, u grupi kod koje je stimulirana endogena termogeneza i u grupi kod koje je stimulirana egzogena termogeneza u prvih 30 minuta prisutan je pad sistolnog krvnog pritiska. Samo u grupi kod koje je primenjena kombinacija egzogene i endogene termogeneze, uočen je porast sistolnog krvnog

pritiska unutar prvih 30 minuta. Najviše vrednosti sistolnog krvnog pritiska zabeležene su u grupi koja je grejana dušekom, ali su i one bile u granici normalnih vrednosti. Najniže vrednost sistolnog krvnog pritiska zabeležene su u grupi kod koje je stimulisana endogena termogeneza, ali takođe u normalnim granicama.

U postoperativnom periodu uočena je statistički značajna razlika u vrednostima sistolnog arterijskog pritiska između grupa. Najviše vrednosti zabeležene su u grupi koja nije grejana i ovi pacijenti su bili hipertenzivni u praćenom postoperativnom periodu od 90 minuta. Pacijenti koji su grejani dušekom, prvih 30 minuta u postoperativnom periodu bili su umereno hipertenzivni, a zatim je usledila normalizacija sistolnog krvnog pritiska. Kod pacijenata kod kojih je stimulisana termogeneza bilo egzogeno ili endogeno, uočen je porast sistolnog krvnog pritiska tokom prvih 30 minuta. Sve grupe kod kojih je stimulisana termogeneza imale su normalne vrednosti sistolnog krvnog pritiska na kraju postoperativnog perioda od 90 minuta.

Merenjem vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u intraoperativnom periodu kod svih pacijenata uočen je pad dijastolnog pritiska unutar prvih 30 minuta. U narednih 30 minuta usledio je porast dijastolnog krvnog pritiska u sve četiri grupe, a izmerene vrednosti bile su u okviru normalnih. U postoperativnom periodu uočili smo da u je grupi koja nije grejana prisutan pad dijastolno krvnog pritiska u postoperativnom periodu tokom 90 minuta. U grupi kod koje je primenjena endogena termogeneza uočen je porast dijastolnog krvnog pritiska prvih 30 minuta u postoperativnom periodu. U preostale tri grupe koje su grejane različitim metodama nije uočena značajna razlika u vrednosti krvnog pritiska u postoperativnom periodu.

Metaboličke promene nastale usled endokrinog odgovora na hirurški stres ogledaju se u povećanoj sekreciji kataboličkih hormona. Oni dovode do hepatičke glikogenolize i glikoneogeneze i smanjenog nivoa glukoze u perifernoj krvi. Prisutan je katabolizam protein kao posledica povećane koncentracije kortizola. Takođe dolazi do katabolizma aminokiselina za stvaranje energije ili za stvaranje novih proteina u jetri. Sve ovo može rezultirati gubitkom telesne mase u postoperativnom periodu.

Deponovane masti u vidu triglicerida lipolizom se konvertuju u glicerol i masne kiseline. Lipoliza je stimulisana kortizolom, kateholaminima i hormonom rasta, a inhibisana je u prisustvu insulina. Vazopresin uzrokuje retenciju vode. Renin se luči iz jukstaglomerularnih

ćelija bubrega, najviše kao posledica povišene simpatičke periferne aktivacije. Renin stimuliše stvaranje angiotenzina II.

U našem ispitivanju porast vrednosti adrenalina u postoperativnom periodu je zabeležen kod svih pacijenata. Najviše vrednosti uočene su kod pacijenata koji nisu grejani, a najmanji porast kod pacijenata grejanih aminokiselinama. Slične rezultate smo dobili i kod noradrenalina, gde su najviše vrednosti zabeležene u grupi pacijenata koja nije grejana, a najniže kod pacijenata grejanih dušekom.

Merenjem nivoa kortizola uočili smo da u intraoperativnom periodu dolazi do porasta kortizola kod svih pacijenata. Najmanji porast zabeležen je kod grupe gde je stimulirana endogena termogeneza aminokiselinama.

Praćenjem vrednosti insulina uočili smo da se nivo insulina menjao u perioperativnom periodu kod svih pacijenata, ali nije uočena razlika vrednosti insulina između četiri grupe tretmana.

Nivo prolaktina u intraoperativnom periodu porastao je kod svih pacijenata. Značajan porast je zabeležen kod grupe grejane aminokiselinama i kombinacijom aminokiselina i dušeka. Zabeležen je pad testosterona kod svih pacijenata u intraoperativnom period, sa najnižim vrednostima zabeleženim su u grupi grejanoj aminokiselinama.

Merenjem hormona štitne žlezde uočili smo porast TSH kod svih pacijenata u intraoperativnom periodu. Porast TSH pratio je pad T_3 i FT_3 . Vrednosti FT_3 su značajno niže u grupi koja je grejana dušekom i aminokiselinama. Značajno niske vrednosti T_4 zabeležene su kod pacijenata gde je termogeneza stimulirana aminokiselinama, a najniže kod pacijenata koji su grejani dušekom. Vrednosti FT_4 prate vrednosti T_4 , tako da je vrednost FT_4 najniža u grupi gde je stimulirana endogena termogeneza aminokiselinama, a najviša u grupi grejanoj dušekom. Istovremeno endogeno i egzogeno stimuliranje termogeneze dovelo je do sličnih vrednosti FT_4 kao kod endogene stimulacije termogeneze.

Merenjem koncentracije glukoze u krvi uočili smo porast vrednosti kod svih pacijenata u postoperativnom periodu. Najviše vrednosti zabeležene su u grupi koja nije grejana.

C-reaktivni protein porastao je u postoperativnom periodu kod svih pacijenata. Najviše vrednosti zabeležene su kod negrejanih pacijenata, a najniže kod pacijenata grejanih aminokiselinama.

Goldstein u svom članku „Catecholamines and stress“ navodi da izlaganje hladnoći povećava nivo adrenalina u plazmi, što je u skladu sa aktivacijom simpatičkih neurona i relativno manjom adrenomedularnom hormonalnom aktivnošću (61).

Normalan odgovor na hipotermiju uključuje aktivaciju simpatičkog nervnog sistema. Kod zdravih dobrovoljaca pokazano je da su čak male promene unutrašnje temperature povezane sa termoregulatornom vazokonstrikcijom. U istraživanju Arnetta i saradnika kao i Johnsona i saradnika uočeno je da izlaganje niskoj ambijentalnoj temperaturi ili potapanje u hladnu vodu dovodi do značajnog porasta koncentracije adrenalina i noradrenalina (118, 119). Studije na životinjama ukazuju da adrenalni hormoni igraju važnu ulogu u održavanju normotermije za vreme izloženosti hladnoći. Sličan hormonalni odgovor indukovano hladnoćom događa se kod hirurških pacijenata.

Frank i saradnici su u svom kliničkom istraživanju uočili da je smanjenje unutrašnje temperature za 1,5 °C povezano sa višom koncentracijom noradrenalina u ranom postoperativnom periodu, a nasuprot tome, održavanje posignute temperature ima mali uticaj na adrenalinski ili kortizolski odgovor. Ovaj stepen hipotermije bio je praćen vazokonstrikcijom i višim arterijskim pritiskom. I vazokonstrikcija i viši arterijski krvni pritisak ukazuju na klinički signifikantni efekat noradrenalina na perifernu vaskulaturu. Viša koncentracija noradrenalina kod pacijenata sa hipotermijom može predstavljati komponentu termoregulatornog odgovora (66).

Prethodni istraživači nisu koristili nasumični (randomizovani) dizajn za procenu efekta temperature i kateholaminskog odgovora u postoperativnom periodu. Halter i saradnici ispitali su osam pacijenata podvrgnutih abdominalnim hirurškim intervencijama. Svi pacijenti imali su povišenu koncentraciju adrenalina i noradrenalina u prvih 2 sata postoperativnog perioda, što su autori objasnili uticaju aferentne bolne stimulacije. U ovoj maloj seriji, bez randomizovane i standardizovane postoperativne analgezije, nije čudno da nije uočen uticaj temperature na kateholaminski odgovor (120). Breslow i saradnici proučavali

su odgovor na stres kod pacijenata podvrgnutih hirurškim intervencijama na perifernim krvnim sudovima koji su bili randomizovani tako što su primali epiduralnu ili opštu anesteziju (121). Godine mogu biti zbunjujuća varijabla. Stariji imaju više koncentracije noradrenalina preoperativno i manje promene osnovne temperature. Stariji pacijenti verovatno su skloniji da razviju hipotermiju. Drugo moguće objašnjenje može biti da je temperatura površine kože bila viša u aktivno grejanoj grupi u potonjoj studiji od normotermičnih pacijenata u prethodnoj studiji, kada nije bilo aktivnog zagrijavanja (129).

Uočen je porast sekrecije kateholamina za vreme izloženosti niskoj ambijentalnoj temperaturi kod mladih zdravih volontera. Takođe je uočena povećana urinarna sekrecija i adrenalina i noradrenalina kod ambijentalne temperature između 6,5 °C i 15 °C (118). Unutrašnja telesna temperatura nije se značajno menjala (<0,5 °C) za vreme izloženosti hladnoći, što se moglo i očekivati kod mladih zdravih individua sa aktivnim termoregulatornim odgovorom. Srednja temperatura kože bila je manja za 4 °C na temperaturi od 15 °C. Ovi rezultati sugerišu da je hlađenje površine kože odgovorno za pokretanje adrenergičkog odgovora.

Johnson i saradnici proučavali su mlade zdrave volontere koji su bili uranjani u kupku sa hladnom vodom (10 °C) u periodu 1 sata (119). Adrenalin nije bio meren, ali noradrenalin je porastao na dvostruku vrednost u prva 2 minuta izloženosti, a još tri do četiri puta nakon 45 minuta. Iako je unutrašnja temperatura smanjena na 34,5 °C, brzom noradrenalinskom odgovoru prethodile su promene u unutrašnjoj temperaturi. Na kraju perioda od 1 sata, volonteri su uranjani u vodenu kupku temperature 40 °C za procenu učinka zagrijavanja kože na noradrenalinski odgovor. Ovo je dovelo do prolaznog povećanja nivoa noradrenalina (u trajanju od 5 min), nakon čega sledi dramatičan pad na normalni nivo unutar narednih 20 min. Zato što se unutrašnja temperatura lagano menjala, istraživači su zaključili da temperatura kože jače korelira sa kateholaminskim odgovorom.

Jedan od najranijih prepoznatljivih modela adrenergičkog odgovora indukovano hladnoćom je hladni presor (cold pressor) test. Test se izvodi uranjanjem ruke u kupku sa ledom (oko 4 °C) u trajanju 2 minuta. U najranijoj studiji hladni pritisak bio je udružen sa povećanjem srčane frekvence i krvnog pritiska. U naknadnim studijama, ove promene prikazane su kao rezultat naglog povećanja koncentracije cirkulišućeg adrenalina i noradrenalina. Hladan presor test pokazao je povećanje koronarnog vaskularnog otpora i smanjenje koronarne perfuzije kod

pacijenata sa ishemijskim srčanim oboljenjem (123). Ovaj odgovor je sprečen alfa-adrenergičkom blokadom, što nagoveštava da je noradrenalin medijator koronarne vazokonstrikcije indukovane hladnoćom. Ovaj efekat na protok krvi kroz koronarne krvne sudove pruža uvid u potencijalni mehanizam hladnoćom indukovano kardiovaskularnog morbiditeta kod hirurških pacijenata i veće incidence rane postoperativne miokardne ishemije kod pacijenata koji su razvili nenamernu hiruršku hipotermiju (124).

U studiji Franka i saradnika održavanje temperature nije uticalo na kortizolski odgovor (66). U saglasnosti sa prethodno objavljenim rezultatima, pacijenti koji su dobili opštu anesteziju imali su postoperativno viši nivo kortizola u odnosu na one koji su dobili kombinovanu ili regionalnu anesteziju (125). Iako je oslobađanje kortizola kontrolisano hipotalamo-pituitarno-adrenalnim sistemom koji uključuje kortikotropni oslobađajući hormon i adrenokortikotropne hormone, aferentni bolni nadražaj koji izaziva taj odgovor oslabljen je dejstvom neuroaksijalnih narkotika ili regionalnom blokadom. Istraživači su zaključili da je kortizolski odgovor primarno određen anesteziološkim tehnikama, a ne relativno malim promenama telesne temperature.

Odnos između unutrašnje temperature, vazokonstrikcije i arterijskog krvnog pritiska pratili su Hynson i saradnici (126). U toj studiji zabeleženo je da su sistolni, dijastolni i srednji arterijski krvni pritisak bili niži kod grejanih dobrovoljaca.

Frank i saradnici su zabeležili veći porast koncentracije noradrenalina, značajno veću vazokonstrikciju i viši arterijski pritisak u ranom postoperativnom periodu kod pacijenata koji su razvili umerenu hipotermiju za vreme hirurške intervencije, u odnosu na pacijente kod kojih je održavana normotermija. Suprotno, koncentracije adrenalina i kortizola nisu se značajno menjale. Iako je moguće da adrenergički odgovor može igrati ulogu u razvoju kardiovaskularnih komplikacija indukovanih hladnoćom, neophodno je odrediti odnos između stresnih hormona i perioperativnog morbiditeta kod pacijenata koji su razvili hipotermiju (66).

U našem istraživanju dobili smo slične rezultate. Postoperativne vrednosti noradrenalina bile su znatno veće u odnosu na preoperativne vrednosti. Najviša vrednost noradrenalina je zabeležena u grupi pacijenata koja nije grejana, a najniža u grupi koja je grejana dušekom. Slično je i sa vrednostima adrenalina. Najviša vrednost adrenalina u postoperativnom periodu

zabeležena je u grupi negrejanih pacijenata iako ne postoji statistička značajnost u odnosu na grejane pacijente. Yi i Choi u svom radu uočili su da intraoperativna umerena hipotermija nema značajan uticaj na hemodinamske promene ili na koncentraciju stresnih hormona u plazmi (127). Chi i saradnici u svom istraživanju nisu uočili intraoperativno povećanu koncentraciju stresnih hormona (adrenalin, noradrenalin, ADH, ACTH i kortizol) kod hipotermičnih pacijenata (117).

U našem istraživanju zabeležili smo povećane vrednosti koncentracije adrenalina i noradrenalina u postoperativnom periodu kod sve četiri grupe pacijenata. Nema statistički značajne razlike između četiri tretmana u vrednostima adrenalina i noradrenalina ni preoperativno ni postoperativno. Uočili smo da postoji značajna razlika u vrednostima kortizola između četiri grupe. Grupa kod koje je stimulirana endogena termogeneza aminokiselinama ima najmanje promene vrednosti kortizola intraoperativno i postoperativno u odnosu na preostale grupe ispitanika.

Hipotermija može takođe smanjiti insulinsku osetljivost i količinu izlučenog insulina iz pankreasa (128). U uslovima anestezije koja indukuje hipotermiju na animalnom modelu prikazana je neosetljivost na insulin u mozgu. Učinak anestezije nije samo na bazalnu aktivnost nego na insulinsku osetljivost (129). U ispitivanjima koja su vršena na glodarima uočeno je da održavanje unutarnje temperature za vreme anestezije veoma važno za monitoring insulinske aktivnosti u mozgu. Insulinska neosetljivost u mozgu za vreme anestezije može igrati važnu ulogu u postoperativnom smanjenju kognitivnih funkcija. opadanju. Insulinski receptori nalaze se u brojnim tkivima (naročito u jetri, masnom tkivu i mišićima). Insulinski receptori izraženi su u raznim delovima mozga, uključujući hipotalamus, korteks i hipokampus (130).

U radu Kanazawe i saradnika koji je takođe izveden na animalnom modelu kod pacova, uočeno je da je nivo insulina bio singnifikantno viši u grupi koja je primala aminokiseline. Kod životinja koje su primile aminokiseline, koncentracija ukupnih slobodnih aminokiselina bila je viša nego u kontrolnoj grupi. Aminokiseline date intravenski za vreme anestezije indukuju povećanje nivoa insulina u plazmi (54). Da je u uslovima umerene hipotermije insulinska osetljivost promenjena uočili su Michael Hultström i saradnici u svom radu na animalnom modelu (130).

U našem istraživanju dobili smo slične rezultate. Kod grupe pacijenata koja je primala aminokiseline za indukciju endogene termogeneze zabeležen je višini nivo insulina u odnosu na preostale tri grupe, ali nije bilo satatističke značajnosti.

Nivoi adrenokortikotropnog hormona i kortizola u plazmi jesu osetljivi indikatori stresa, njihovo simultano povećanje korelira sa intenzitetom hirurške traume (70). Kod pacijenata podvrnutih kako opsežnim, tako i manje opsežnim operacijama registrovana je sekrecija prolaktina povezana sa stresom, ali se malo zna o metaboličkom i imunskom efektu (131). U budnom stanju umerena hipotermija indukuje brojne hormonalne promene, između ostalog smanjenje koncentracije prolaktina u plazmi. Ovo upućuje na to da umerena hipotermija uzrokuje osobađanje prolaktina putem centralnog dopaminergičkog mehanizma (132). U našem istraživanju uočili smo da je prolaktin porastao u sve četiri grupe pacijenata i najviše vrednosti zabeležene su 2 sata nakon operacije. Takođe smo uočili da je u grupi grejanog aminokiselinama i kombinacijom aminokiselina i dušeka zabeležena statistički značajna razlika u odnosu na grupu koja nije grejana i koja je grejana dušekom. Ovo nas navodi na pomisao da su aminokiseline možda odgovorne za ovo značajnije povećanje.

Lehot i saradnici pratili su hemodinamske i hormonske odgovore kod hipotermije i normotermije za vreme kardiopulmonalnog bypass-a. Uočili su značajan porast nivoa dopamina i prolaktina u uslovima normotermije (133).

Lindh i saradnici u svom radu izučavali su nivo serumskih steroida i prolaktina za vreme i nakon velike hirurške intervencije (graft na aorti). Uočili su da su svi steroidi osim progesterona su sniženi nakon uvoda u anesteziju, osim testosterona koji je za vreme operacije bio na preoperativnom nivou ili malo iznad. Ekstremni pik vrednosti imao je nekonjugovani i totalni estron, a manje izražen pik kortizola zabeležen je drugog postoperativnog dana. Nakon toga ovi steroidi su se vratili u normalne granice (130).

Kod naših pacijenata, nakon uvoda u anesteziju usledio je pad nivoa testosterona. Nivo testosterona se zadržava na nižim vrednostima u sve četiri grupe pacijenata i nakon 48 sati. Lindh i saradnici zabeležili su da niži nivo testosterona ostaje čak do 16 postoperativnog dana. Na osnovu ovoga možemo uočiti da velika hirurška trauma ima brz, snažan i dugotrajan

učinak na gonadalnu aktivnost, što možemo prosuditi iz smanjenja nivoa testosterona, dok je učinak na nadbubrežne steroide manji.

U budnom stanju umerena hipotermija indukuje brojne hormonske promene, kao što je porast TSH i smanjenje tireotropnog oslobađajućeg hormona (TRH) u hipotalamusu, što upućuje na to da umerena hipotermija povećava nivo TSH zbog oslobađanja TRH (132). Hirurška trauma ima uticaja na tiroidnu žlezdu i ona se smatra „stres organom“. Čini se da je tiroidna osovina naročito važna zbog svoje uloge u termoregulaciji i endokrinom odgovoru na stres. Osim toga, tiroidea je moguć ciljani organ anestetičkih lekova i metabolita, ali malo ima dostupnih podataka o interakciji između anestetičkih lekova i tiroidnih hormona. Marana i saradnici su u svom radu uočili porast koncentracije FT₄ za vreme hirurške intervencije. Signifikatno veće povećanje je bilo u grupi koja je primala sevoran u odnosu na grupu koja je primala propofol. Veće povećanje FT₄ u sevoranskoj grupi može biti posledica većeg oslobađanja iz štitne žlezde ili iz ekstratiroidnih depoa FT₄. Oni smatraju se da je povećanje u FT₄ uzrokovano hirurškim stresom, što menja metabolizam T₄ (55).

Mi smo merili koncentraciju FT₄ kod sve četiri grupe pacijenata perioperativno i uočili smo da se ona razlikuje u odnosu na tretman. Kod grupa koje su grejane aminokiselinama i kombinacijom dušeka i aminokiselina, porast je znatno blaži u odnosu na grupu grejanu dušekom i negrejanu grupu. Postoperativno, najveća stabilnost i povratak na preoperativne vrednosti uočeni su u grupi grejanoj aminokiselinama. U istom radu grupa autora uočila je povećanje TSH intraoperativno i to je shvaćeno kao odgovor na snižene vrednosti FT₃ (posledica povećanja intracelularnog vezanja T₃ na proteinske receptore izazvane hirurškim stresom) i direktnim efektom opioida na hipofizu.

Meissner i saradnici su u radu u kome su izučavali tiroidni hormonski odgovor na umerenu hipotermiju kod teških povreda mozga uočili da nema specifičnog uticaja hipotermije na tiroidni odgovor. Neanestezirani pacovi, zamorci i hrčci koji su kratko izlagani hladnoći imali su povećanu aktivaciju tiroidnog sistema. Kod ljudi, izloženost potpuno obučениh dobrovoljaca temperaturi od 4 °C tokom 2 sata dovelo je do povećanja TSH. Slične rezultate su dobijeni kod muškaraca koji su boravili 7 dana na -30 °C (85).

Sahailaja i saradnici pokazali su da nedijagnostikovan i ozbiljan hipotiroidizam može se perioperativno prezentovati miksedemom zbog prisutnih multiplih precipitirajućih faktora kao što su upotreba sedativa, analgetika i niska temperatura operacione sale (134). Hipotermija smanjuje prag za nastanak encefalopatije zbog oštećenja termoregulatornog kompenzatornog mehanizma, tako su hipotiroidni pacijenti skloniji miksedem komi na niskoj temperaturi. Isti autori su uočili da pacijentkinja sa sniženim slobodnim T₄ i T₃ i visokim TSH koja je imala hipotireozu, na kraju operacije nije bila budna i bila je apnoična (134).

Wartofsky je u radu „Myxedema coma“ pokazao da su hipotiroidni pacijenti više skloni razvoju miksedem kome na niskoj temperaturi (135). Kod hirurških pacijenata to je operaciona sala. U našem istraživanju takođe smo uočili intraoperativno povećanje nivoa TSH u sve četiri ispitivane grupe, što je bilo praćeno perioperativnim smanjenjem FT₃ kod sve četiri grupe pacijenata.

Smanjenje telesne temperature dovodi između ostalih promena i do hiperglikemije (136). Hipotermija takođe može smanjiti insulinsku osetljivost i količinu izlučenog insulina iz pankreasa. Takođe, dolazi do smanjenja gubitka glukoze bubrezima i povećanja sekrecije kateholamina, što rezultira hiperglikemijom. Međutim, kod 40% pacijenata viđena je hipoglikemija. Tokom ponovnog zagrevanja može doći do teške hipoglikemije sa oštećenjem mozga. Stoga se preporučuje striktna kontrola glikemije i hiperglikemiju ne treba korigovati tokom hipotermije (8).

Zhong i saradnici su u svom radu pratili efekat intraoperativne infuzije aminokiselina na koncentraciju glukoze u krvi kod pacijenata u opštoj anesteziji kombinovanoj sa epiduralnim blokom. Uočili su da primena aminokiselina može ubrzati povećanje koncentracije glukoze u krvi i stimulirati sekreciju insulina i time ublažiti hipotermiju u daljnjem toku hirurške intervencije, kao i postoperativno. U istom radu merena je i koncentracija C-peptida koja je signifikantno bila viša u grupi koja je primila aminokiseline (137). U radu Zhou i saradnika je uočeno da davanje aminokiselina u postoperativnom periodu u jedinici intenzivne nege može zaustaviti postoperativno drhtanje, te da ublažuje hipotermiju i poboljšava termalni komfor efikasnije od tramadola i petidina. Takođe je ređa pojava mučnine i povraćanja, a nivoi glikemije su klinički prihvatljiviji, bez ponovnih epizoda drhtanja (138).

U našem istraživanju uočili smo intraoperativnu hiperglikemiju u sve četiri grupe pacijenata. Uočili smo da postoji statistički značajna razlika vrednosti glukoze između tretmana. Najviše vrednosti glukoze zabeležene su u grupi koja nije grejana.

Nivo CRP-a poznat je kao široko dostupan rutinski koristan marker za dijagnozu i praćenje bolesnika obolelih od raznih upalnih bolesti. Bilo je nekoliko pokušaja da se postoperativni nivo CRP-a koristi kao prediktor za pojavu postoperativnih komplikacija vezanih za infekciju nakon kolorektalnih operacija. Nedavno su Warschkow i saradnici u meta-analizi u kojoj je bilo uključeno 1832 pacijenta procenjivali nivo CRP-a kao prediktora postoperativne infekcije od prvog do petog dana nakon kolorektalne hirurške intervencije. Pokazano je da nivo CRP-a najbolje meriti 4. postoperativnog dana (139). Iako funkcija CRP-a nije u potpunosti jasna, postoji nekoliko izveštaja da nivo CRP-a odražava stečeni imunitet. Tako je u nekim radovima utvrđeno da je elevacija CRP-a udružena sa limfopenijom (98,99). Canna i saradnici izvestili su da elevacija CRP-a oštećuje T lifocitni odgovor (101). Izvesno je da nivo postoperativnog CRP-a prediktor učestalosti postoperativne infekcije kod pacijenata podvrgnutih kolorektalnoj hirurgiji (102).

U našem istraživanju kad smo merili nivo CRP-a perioperativno, uočili smo da je nivo CRP-a postoperativno porastao u sve četiri grupe pacijenata. Najviši porast zabeležen je u grupi koja nije grejana, a najmanji u grupi koja je primala aminokiseline. S obzirom na to da je CRP dobro poznat kao reactant akutne faze, a samim tim i pratilac hirurškog stresa, dobijeni rezultati su očekivani u smislu povećanja koncentracije CRP-a u svim grupama. Reakcija akutne faze je naglašenija u naših pacijenata usled velikog oštećenja tkiva (intenzivnije hirurške traume). Međutim, najveći porast CRP-a u našem istraživanju prisutan je u grupi koja nije zagrevana, što znači da je to dodatno povećanje nivoa CRP posledica uticaja hipotermije, same po sebi. Naravno, u predikciji postoperativne infekcije, ovaj podatak može imati veliki značaj, a prevencija nenamerne hipotermije za veme hirurške intervencije, pretpostavljamo, može imati povoljan uticaj i na to.

6. ZAKLJUČCI

Dugotrajne ekstenzivne laparotomijske operacije dovode do značajnog sniženja unutrašnje temperature, kao i temperature kože.

Nenamerna perioperativna hipotermija se može ublažiti primenom egzogenog i/ili endogenog zagrevanja pacijenata.

Kod zagrevanih pacijenata zabeležen je blaži pad unutrašnje temperature u toku i nakon operacije, a temperatura se brže i potpunije normalizovala u odnosu na kontrolnu grupu.

Zagrevanje pacijenata doprinosi boljoj hemodinamskoj stabilnosti, što se ogleda u prevenciji postoperativne hipertenzije i tahikardije.

Zagrevanje pacijenata takođe ublažava stresni odgovor na hiruršku intervenciju (ublažava porast nivoa kateholamina, tireoidnih hormona, ublažava hiperglikemiju, kao i porast CRP-a, koji je prediktor uleсталosti infekcije kod pacijenata podvrgnutih kolorektalnim hirurškim intervencijama).

Prema našim rezultatima, pokazalo se da je u prevenciji nenamerne perioperativne hipotermije (posmatrane kroz pokazatelje toplotonog komfora, hemodinamske stabilnosti i hormonskog stresnog odgovora), najefikasnija metoda bila kombinacija endogenog i egzogenog zagrevanja pacijenata.

7. LITERATURA

1. Diaz M. Hypothermia and Temperature regulation considerations during anesthesia. *Anesth Prog* 2010; 57(1): 25-33.
2. Sessler DI. Temperature regulation and monitoring. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, eds *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010: 1533-56.
3. Sessler DI. Thermoregulatory defense mechanisms. *Critical Care Medicine*, 2009; 7:203-10.
4. Hart SR, Bordes B, Hart J, Corsino D, Harmon D. Unintended Perioperative Hypothermia, *The Ochsner Journal* 2011; 11(3): 259-70.
5. Gimeno RE, Dembski M, Weng X, Deng N, Shyjan AW, Gimeno CJ et al. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog. A Potential Molecular Mediator of Human Thermogenesis. *Diabetes* 1997; 46(5): 900-6.
6. Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Thermoregulation and anaesthesia. In: *Textbook of Anaesthesia*, 4th ed. Churchill Livingstone Philadelphia, 2001: 304-8.
7. Buggy DJ, Crossley AWA. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84: 615-28.
8. Biazzoto CB, Brudniewski M, Schmidt AP, Auler Jr JOC. Perioperative hypothermia. *Rev Bras Anesthesiol* 2006; 56(1) :89-106.
9. Dicker A, Ohlson KB, Johnson L et al: Halotane selectively inhibits nonshivering thermogenesis. *Anesthesiology* 1995;82: 491-501.
10. Plattner O, Semsroth M, Sessler DI, et al: Lack of nonshivering thermogenesis in infants anesthetized with fentanyl and propofol. *Anesthesiology* 1997; 86: 772-7.
11. Horosz B, Malec-Milevska M. Inadvertent intraoperative hypothermia. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2013; 45: 38-43.

12. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, et al: Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilatation in humans. *Anesthesiology* 1997; 86: 64-72.
13. Sessler DI, Mc Guire J, Moayeri A, Hynson J: Isoflurane-induced vasodilatation minimally increases cutaneous heat loss. *Anesthesiology* 1991; 74: 226-32.
14. Matusukawa T, Sessler DI, Sessler AM, et al: Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82(3): 662-73.
15. Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH. The thermoregulatory threshold in humans during nitrous oxide-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1998;69(3): 357-64.
16. Frank SM, Fleisher LA, Breslov MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997;277 (14): 1127-34.
17. Lenhardt R, Marker E, Goll V, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology* 1997; 87(6): 1318-23.
18. Leslie K, Sessler DI, Bjorkesten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995; 80(5): 1007-14.
19. Heier T, Caldwell Je, Eriksson LI, et al. The effect of hypothermia on adductor pollicis twitch tension during continuous infusion of vecuronium in isoflurane-anesthetized humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 312-7.
20. Heier T, Clough D, Wright PM, et al: The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. *Anesthesiology* 2002; 97: 90-5.
21. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*. 1996; 347(89): 289-92.
22. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2000; 91: 978-84.
23. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg*. 1987; 205(2): 175-81.
24. Rohrer MJ, Natale AM. Effect hypothermia on coagulation cascade. *Crit Care Med*. 1992; 20

25. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108(1): 71-7.
26. Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H. Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia. *Thromb Res* 1985; 37(4): 503-12.
27. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, et al. Multivariate determinants of early patients. Effects of shivering, body temperature, and gender. *Anesthesiology* 1995; 83(2): 241-9.
28. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J* 2006; 83(5): 1090-1104, 1107-13.
29. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996; 334(19): 1209-15.
30. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lenhardt R, Lackner F. Morphometric influences on intraoperative core temperature changes. *Anesth Analg* 1995; 80(3):562-7.
31. Wagner D, Byrne M, Kolcaba K. Effects of comfort warming on preoperative patients. *AORN J* 2006; 84 (3): 427-48.
32. Kurz A, Sessler DI, Birnbauer F, et al. Thermoregulatory vasoconstriction impairs active core cooling. *Anesthesiology* 1995; 82: 870-6.
33. Plattner O, Xsiong J, Sessler DI; et al. Rapid core-peripheral tissue heat transfer during cutaneous cooling. *Anesth Analg* 1996; 82: 925-30.
34. Clough D, Kurz A, Sessler DI, et al. Thermoregulatory vasoconstriction does not impede core warming during cutaneous heating. *Anesthesiology* 1996; 85: 281-8.
35. Szmuk P, Ezri T, Sessler DI, et al. Spinal anesthesia only minimally increase the efficacy of postoperative forced-air rewarming. *Anesthesiology* 1997; 87: 1050-4.
36. Plattner O, Ikeda T, Sessler DI; et al. Postanesthetic vasoconstriction slows postanesthetic peripheral to –core transfer of cutaneous heat, thereby isolating the core thermal compartment. *Anesth Analg* 1997; 85: 899-906.
37. Hynson J, Sessler DI. Intraoperative warming therapeutics: A comparison of three devices. *J Clin Anesth* 1992; 4: 194-9.

38. Vassilief N, Rosencher N, Sessler DI et al. Nifedipine and intraoperative core body temperature in humans. *Anesthesiology* 1994; 80: 123-8.
39. Sessler DI, Moayeri A. Skin-surface warming: heat flux and central temperature. *Anesthesiology* 1990; 73: 218-24.
40. Bickler P, Sessler DI, et al. Efficacy of air way heat and moisture exchangers in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1990; 71: 415-18.
41. Sessler DI, Schroeder M. Heat loss in human covered with cotton hospital blankets. *Anesth Analg* 1993; 77: 73-7.
42. Sessler DI, Moayeri A, Stoen R, et al. Thermoregulatory vasoconstriction decreases cutaneous heat loss. *Anesthesiology* 1990; 73: 656-60.
43. Giesbrecht GG, Ducharme MB, Mc Guire JP. Comparison of forced-air patient warming systems for perioperative use. *Anesthesiology* 1994; 80: 671-9.
44. Sellden E, Branstrom R, Brundin T. Preoperative infusion of amino acids prevents postoperative hypothermia. *Br J Anaesth* 1996; 76: 227-34.
45. Sellden E, Lindahl SGE. Amino acid-induced thermogenesis reduces hypothermia during anesthesia and shortenes hospital stay *Anesth Analg* 1999; 89:1551-6.
46. Sellden E, Lindahl SGE. Amino acid-induced thermogenesis to prevent hypothermia during anesthesia is not associated with insreased stress response. *Anesth Analg* 1998; 87: 634-40.
47. Sellden E, Brundin T, Wahren J. Augmented thermic effect of amino acid under general anaesthesia: a mechanism for prevention of anaesthesia-induced hypothermia. *Clin Sci* 1994; 86: 611-8.
48. Sellden E. Peri-operative amino acid administration and the metabolic response to surgery. *Proceedings of the nutrition society.* 2002; 61: 337-43.
49. Kasai T, Hirose M, Yaegashi K, Matsukawa T, Takamata A, Tanaka Y. Preoperative risik factor of operative hypothermia in major surgery under general anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1381-3.
50. Sellden E, Branstrom R, Brundin T. Augmented thermic effect of amino acid under general anaesthesia occurs predominantly in extra-splanchnic tissues. *Clin Sci* 1996; 91:431-9.

51. Aksnes AK, Brundin T, Hjeltnes N, Maehlum S, Wahren J. Meal-induced rise in resting energy expenditure in patients with complete cervical spinal cord lesions. *Paraplegia* 1993; 31: 462-72.
52. Carli F, Mac Donald IA. Perioperative inadvertent hypothermia: what do we need to prevent? *Br J Anaesth* 1996; 76: 601-3.
53. Kanazawa M, Ando S, Tsuda M, Suzuki T. The effect of amino acid infusion on anesthesia induced hypothermia in muscle atrophy model rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2010; 56: 117-22.
54. Chandrasekaran TV, Morgan RNW, Mason RA, Mangat PS, Watkins AJ, Carr ND. Nutrient induced thermogenesis during major colorectal excision-pilot study. *Colorectal Disease* 2005; 7: 74-8.
55. Marna E, Colici S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2010; 22: 250-5.
56. Florescu A. Surgical stress response and central neural blockade: something to talk about! *Chirurgia* 2013; 103(2): 139-41.
57. Patel S, Lutz JM, Panchagnula U, Bansal S. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients-A clinical review (Part-1). *Journal of Anaesthesiology Clin Pharmacol* 2012; 28: 162-71.
58. Doren Wagner V. Effect of preoperative warming intervention on acute phase response of surgical stress 2007;
59. Edward S. Cellular pathophysiology. Part 1: Changes following tissue injury. *Nurse* 2003; 18(10): 562-565.
60. Petrović V, Cvijić G. Nadbubrežne žlezde. U: Petrović V, Cvijić G, urednici *Endokrinologija: opšta i uporedna*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1997: 153-8.
61. Goldestein DS. Catecholamines and stress. *Endocrine regulations* 2003; 37:69-80.
62. Darlington DN, Shinsako J, Dallman MF. Response of ACTH, epinephrine, norepinephrine, and cardiovascular system to hemorrhage. *Am J Physiol* 1986; 251: H612-8.

63. Staten MA, Mathews DE, Cryer PE, Bier DM. Physiological increments in epinephrine stimulate metabolic rate in humans. *Am J Physiol* 1987;255: E322-30.
64. Chang PC, Grossman E, Koping IJ, Goldstein DS. On the existence of functional beta-adrenoceptors on vascular sympathetic nerve endings in the human forearm. *J Hypertens* 1994; 12: 681-90.
65. Guyton AC, Hall JE . Autonomni nervni sistem i srž nadbubrežnih žlezda. U: Guyton i Hall, urednici. *Medicinska fiziologija*. Beograd: Savremena administracija, 1997: 748-61.
66. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, Raff H, Beattle C. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia: A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995; 82(1): 83-93.
67. Orth DN, Kovach WJ, de Bold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW,eds. *Williams Textbook of Endocrinology* . 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Wsaunders, 1992: 489-621.
68. Nicholson G, Hall GM. Stress Response During Surgery. In:Kumar CM, Bellamy M,eds. *Gastrointestinal and Colorectal Anesthesia*. New York: Informa Healthcare USA, 2007: 33-44.
69. Chernow B, Alexander R, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Int Med* 1987; 147: 1273-8.
70. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implication. *Br J Anaesth* 1981; 53:153-61.
71. Desborough JP, Hall GM. Endocrine response to surgery. In: Kaufman L, ed. *Anaesthesia Review*. Vol. 10. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone, 1993: 131-48.
72. Parrillo JE, Fauci AS. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19: 179-201.
73. Balow JE, Rosental AS. Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1973; 137: 1031-39.
74. Alexander G, Bell AW. The role of the adrenal gland in the metabolik response of young lambs to cold. *J Develop Physiol* 1982; 4: 53-73.

75. Brodish A, Lymangrover JR. The hypothalamic-pituitary adrenocortical system. *Int Rev Physiol* 1977; 16: 93-9.
76. Holscher C, van Aalten L, Sutherland C. Anaesthesia generates neuronal insulin resistance by inducing hypothermia. *BMC Neuroscience* 2008; 9:100.
77. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 2000; 128: 757-60.
78. Petrović V, Cvijić G. Adenohipofiza. U: Petrović V, Cvijić G, urednici. *Endokrinologija: opšta i uporedna*. Beograd; Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1997: 101.
79. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, et al. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:444-50.
80. Petrović V, Cvijić G. Semenici (Testisi). U: Petrović V, Cvijić G, urednici. *Endokrinologija; opšta i uporeda*. Beograd; Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1997: 196-8.
81. Guyton AC, Hall JE. Reproductive and Hormonal Functions of the Male (and Function of the Pineal (gland)). In: Guyton & Hall, eds. *Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania; Elsevier Saunders, 2006: 996-1010.
82. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, et al. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 444-50.
83. Stathatos N and Wartofsky L. Perioperative management of patients with hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:503-18.
84. Husain Z, Elahi S. Undetected hypothyroidism and its anesthetic implications. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2012; 16(2): 205-10.
85. Meissner W, Krapp C, Kauf E, Dohrn B, Reinhart K. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med* 2003; 29: 44-8.
86. Reed HL. Environmental influence on thyroid hormone regulation. In: Braverman LE, Utiger RD, eds *The Thyroid*, Lippincott-Raven, Philadelphia 2000; 258-64.
87. Lo Presti JS, Nicoloff JT. Nonthyroidal illnesses. In: Braverman LE, Utiger RD, eds *The Thyroid*, Lippincott-Raven, Philadelphia 2000; 286-94.

88. Ligtenberg JJ, Girbes AR, Beentjes JA, Tulleken JE, van der Werf TS, Zijlstra JG. Hormones in the critically ill patient: to intervene or not to intervene? *Intensive Care Med* 2001; 27: 1567-77.
89. Singer M, De Santis V, Viale D, et al. Multiorgan failure in an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364: 545-8.
90. Golden-Golaire J, Vanhaelst L, Bruno OD, Leclercq R, Copinschi G. Acute effects of cold on blood levels of growth hormone, cortisol and thyrotropin in man. *J Appl Physiol* 1970; 29: 622-26.
91. Odell WD, Wilber JF, Utiger RD. Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Prog Horm Res* 1967; 23: 47-85.
92. Barrett KE, Barman MS, Scott B, Hedderley LB. General Principles & Energy Production in Medical Physiology. In: Ganong's Review of Medical Physiology. The McGraw-Hill Companies, Inc. United States, 2012: 22.
93. Barkat JP, Vafidis GC, Robinson PN, et al. Plasma catecholamine response to cataract surgery: comparison between general and local anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 642-5.
94. Mossad SB, Serkey JM, Longworth DL, et al. Coagulase-negative staphylococcal sternal wound infection after open-heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 395-401.
95. Ljaljević J. Klinička imunologija. Beograd 2002: 1409.
96. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, Taradi M, Višnjic D. *Imunologija*. Zagreb, 2010: 170.
97. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17:1019-25.
98. Nozoe T, Matsumata T, Maruyama K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 263-6.
99. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 1266-70.

100. Nakatsu T, Motoyama S, Maruyama K, Usami S, Sato Y, Miura M et al. Tumor CRP expression in thoracic esophageal squamous cell cancers is associated with poor outcomes. *Surg Today* 2012; 42:652-8.
101. Canna K, McArdele PA, Mc Millan DC, Mc Nicol AM, Smith GW, Mckee RF et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 651-54.
102. Kubo T, Ono S, Shinito E, Yamamoto J, Hase K. Elevated preoperative C-reactive protein levels are a risk factor for development of postoperative infectious complications following elective colorectal surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 963-71.
103. Torossian. Survey on intraoperative temperature management in Europe. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 38: 37-42.
104. De Mata AL, Barbarosa MH, De Matia Rocha A, Farias HL, Santos CA, SantosDM. Hypothermia in patients during the perioperative period. *Rev Esc Enferm USP* 2012; 46 (1): 58-64.
105. Guyton AC. Body temperature, temperature regulation and fever. In: Guyton AC, Hall JE, eds. *Textbook of Medical Physiology*, 9th edition. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996; 911-22.
106. Matsukawa T, Sessler DI, Ozaki M, et al. Comparison of distal oesophageal temperature with „deep“ and tracheal temperatures. *Can Anaesth* 1997; 44: 433-8.
107. Eshraghi Y, Sessler DI. Exploratory Method- Comparison Evaluation of a Disposable Non-Invasive Zero Heat Thermometry System. *American Society Anesthesiologists Annual meeting* 2012. A63.
108. Iden T, Horn EP, Bein B, Bohm R, Beese J, Hocker J. Intraoperative temperature monitoring with zero heat technology (3M SpotOn sensor) in comparison with sublingual and nasopharyngeal temperature. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:387-91.
109. Im UJ, Lee DJ, Kim MC, Lee SJ. Difference in Core temperature in response to propofol-remifentanyl anesthesia and sevoflurane-remifentanyl anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2009; 57: 704-8.

110. Jo YY, Kim JY, Kim JS, Kwon Y, Shin CS. The effect of ephedrine on intraoperative hypothermia. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60 (4): 250-4.
111. Tsujinaka T, Sakaue M, Iijima S, Ebisui C, Kan K, Kishibuchi M, Morimoto T, Kido Y. Modulation of thermogenic response to parenteral amino acid infusion in surgical stress. *Nutrition* 1996; 12: 16-9.
112. Yamaoka I, Doi M, Nakayama M, Ozeki A, Mochizuki S, Sugahara K, Yoshizawa F. Intravenous administration of amino acid during anesthesia stimulates muscle protein synthesis and heat accumulation in the body. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E882-88.
113. Greenlund Lj, Nair KS. Sarcopenia-consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mech Ageing Dev* 2003;124: 287-99.
114. Flacke JW, Flacke WE. Inadvertent hypothermia: Frequent, insidious and often serious. *Seminars in Anesthesia* 1983; II: 183-196.
115. Crossley AW. Peri-operative shivering. *Anaesthesia* 1992; 47: 193-5.
116. Chi OZ, Choi JK, Lee DI, Kim YS, Lee I. Intraoperative mild hypothermia does not increase the plasma concentration of stress hormones during neurosurgery. *Can J Anesth* 2001; 48 (8): 815-18.
117. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 594-610.
118. Arnett EL, Watts DT. Catecholamine excretion in men exposed to cold. *J Appl Physiol* 1960;499-500.
119. Johnson DG, Hayward JS, Jacobs TP, Collis ML, Eckerson JD, Williams RH. Plasma norepinephrine response of man in cold water. *J Appl Physiol* 1977; 43:216-20.
120. Halter JB, Pflug AE, Porte D: Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:936-44.
121. Breslow MJ, Parker SD, Frank SM, Norris EJ, Yates H, Raff H, Rock P, Christopherson R, Rosenfeld BA, Beattie C. The PIRAT Study Group: Determinants of catecholamine and cortisol response to lower extremity revascularization. *Anesthesiology* 1993; 79: 1202- 09.

122. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Rock P, Parker S, Kimball AW. Epidural versus general anesthesia, ambient operating room temperature, and patient age as predictor of inadvertent hypothermia. *Anesthesiology* 1992; 77: 252-57.
123. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilatation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988; 77: 43-52.
124. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1993; 78: 468-76.
125. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 330-5.
126. Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A, McGuire J, Schroeder M. The effects of preinduction warming on temperature and blood pressure during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 219-28.
127. Yi JW, Choi YK. The Hemodynamic Changes and Stress Hormone Responses to Mild Intraoperative Hypothermia during Intravenous Anesthesia (in Neurosurgical Patients). *Korean J Anesthesiol* 2003; 45 (6): 702-9.
128. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine* 2009; 37 (7): 186-202.
129. Holscher C, van Aalten L, Sutherland C. Anaesthesia generates neuronal insulin resistance by inducing hypothermia. *BMC Neuroscience* 2008; 9: 100.
130. Hultström M, Jansson L, Bodin B, Källskog O. Moderate hypothermia induces a preferential increase in pancreatic islet blood flow in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: 1438-43.
131. Lindh A, Carlström K, Eklund J, Wilking N. Serum steroids and prolactin during and after major surgical trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 119- 24.
132. Schubert A. Side Effects of Mild Hypothermia. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1995; 7 (2): 139-47.
133. Lehot JJ, Vilard , Piriz H, Philbin DM, Carry PY, Gauquelin G, Claustrat B, Sassolas G, Galliot J, Estanove S. Hemodynamic and hormonal responses to

- hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1992; 6 (2): 132-39.
134. Shailaja S, Gurumurthy T, Shetty K, Harshavardhan K, Varghese N. Myxedema coma-a cause for delayed recovery from anaesthesia. *Jurnal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2013; 2(4): 360-3.
135. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35:687-98.
136. Connolly E, Worthley LIG. Induced and accidental Hypothermia. *Critical Care and Resuscitation* 2000; 2: 22-9.
137. Zhong J, Ge SJ, Zhuang XF, Cang J, Xue ZG. Effect of intraoperative amino acid infusion on blood glucose under general anesthesia combined with epidural block. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(1): 1-6.
138. Zhou PW, Ge SJ, Wang YD, Xiong WX, Wang TT, Zhang GX. Novamin infusion: a new method to cure postoperative shivering with hypothermia. *Journal Surgical Research* 2013; In press.
139. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Muller SA, Schmied BM, Guller et al. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg* 2012; 256: 245-50.